

(Travail du Laboratoire du Professeur Maurice VILLARET)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 195

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain-Jean-Rubens DUVAL

Né le 14 février 1910, à Paris

LES
MÉCANISMES ANTITOXIQUES
AU COURS
DES AZOTÉMIES

Président : M. MAURICE VILLARET, professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1938

132

(Travail du Laboratoire du Professeur Maurice VILLARET)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain-Jean-Rubens DUVAL

Né le 14 février 1910, à Paris

LES
MÉCANISMES ANTITOXIQUES
AU COURS
DES AZOTÉMIES

Président : M. MAURICE VILLARET, professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX.... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	}	BASSET.	}
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	}
METZGER.	

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI RUBENS-DUVAL

Chef du service de Curiethérapie de l'Hôpital Saint-Joseph

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique médicale propédeutique
Médecin de l'Hôpital Broussais

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS LAEDERICH

Médecin de l'Hôpital Necker

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON TIXIER

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL JACQUET

Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. JUSTIN-BESANÇON

Médecin des Hôpitaux

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX ET LES LABORATOIRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HAGUENAU

Médecin de l'Hôpital Tenon

MONSIEUR LE DOCTEUR SAUVÉ

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN GOSSET

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT-DREYFUS

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR SOULIÉ

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR CACHERA

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR P. P. LEVY

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRY BITH

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT WORMS

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL ECK

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	13
-------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

Les données actuelles sur les mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.....	15
--	-----------

DEUXIÈME PARTIE

Conditions théoriques de l'intervention des mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.....	19
--	-----------

I. Caractères généraux des mécanismes antitoxiques.....	19
II. Etude générale des mécanismes antitoxiques au cours des azotémies	21
III. Enquête générale sur les mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.....	25

TROISIÈME PARTIE

Mécanismes d'élimination vicariante par le tube digestif.....	29
--	-----------

I. Aspects cliniques des troubles digestifs de l'urémie.....	30
II. Etude physio-pathologique des troubles digestifs de l'urémie	30
III. Efficacité de l'élimination des déchets azotés par le tube digestif	37
IV. Conclusions	39

QUATRIÈME PARTIE

Les mécanismes antitoxiques humoraux.....	41
--	-----------

CHAPITRE I. — <i>Les modifications du métabolisme glucidique au cours des azotémies</i>.....	42
---	-----------

I. Etude clinique.....	42
II. Etude expérimentale et physio-pathologique.....	47
A. Travaux récents.....	47
B. Contribution personnelle.....	51

CHAPITRE II. — <i>Les fonctions hépatiques au cours des azotémies</i> ..	63
I. Modifications anatomiques du foie au cours des azotémies	64
A. Azotémies aiguës	65
B. Azotémies lentes	71
II. Manifestations de la fonction antitoxique du foie	72
III. Mécanisme physiologique de l'activité antitoxique du foie	76
A. Intervention des modifications circulatoires	76
B. Rôle du glycogène	80
C. Problème de la dégénérescence graisseuse du foie ..	82
D. Problème des hormones hépatiques	88
E. Intervention des processus d'oxydo-réduction	90
CHAPITRE III. — <i>La synergie neuro-endocrinienne régulatrice des mécanismes antitoxiques</i>	93
I. Intervention des glandes surrénales	93
A. Moyens d'étude des fonctions surrénales	94
B. Etude anatomo-pathologique	97
C. Etude de la cholestérolémie au cours des azotémies ..	102
D. Etude physio-pathologique	109
E. Conclusions	114
II. Intervention des autres glandes endocrines	115
III. Intervention de l'hypophyse	116
IV. Intervention du système neuro-végétatif	119
CHAPITRE IV. — <i>Conclusions</i>	121

CINQUIÈME PARTIE

Les mécanismes antitoxiques dans le cadre de la clinique des azotémies	125
CHAPITRE I. — <i>Etude clinique</i>	127
I. Aspect humoral	128
II. Aspect clinique	131
III. Aspect pronostique	133
CHAPITRE II. — <i>La thérapeutique antitoxique des azotémies</i>	136
I. Stimulation de l'élimination gastro-intestinale	137
II. Stimulation des mécanismes humoraux antitoxiques ..	138
CHAPITRE III. — <i>Observations cliniques</i>	146
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	174
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	179

LES MÉCANISMES ANTITOXIQUES AU COURS DES AZOTÉMIES

INTRODUCTION

L'une des fonctions fondamentales du rein est l'élimination des déchets du métabolisme protéique et tout particulièrement des déchets azotés dont cet organe est le seul émonctoire.

L'insuffisance fonctionnelle des reins détermine donc une accumulation dans l'organisme de ces substances excrémentielles, qu'il s'agisse d'une insuffisance absolue, due à une lésion anatomique ou à une inhibition fonctionnelle des reins, ou bien d'une insuffisance relative, en rapport avec une désassimilation protéique exagérée.

Or, l'augmentation du taux de ces corps azotés dans les humeurs et les tissus, que traduit l'élévation de l'azotémie, prise dans son sens le plus général, est à l'origine de phénomènes toxiques qui peuvent compromettre gravement les fonctions vitales de l'organisme.

C'est ici que se pose le problème de l'intervention éventuelle d'un mécanisme antitoxique au cours des azotémies : des émonctoires vicariants peuvent-ils suppléer à l'insuffisance rénale ? Les caractères toxiques de l'hyperazotémie peuvent-ils être modifiés au point que l'excès des substances excrémentielles puisse être toléré par l'organisme ? Ou bien le rétablissement ou l'amélioration des fonctions rénales sont-elles indispensables à l'élimination de ces déchets toxiques, qui ne peuvent trouver d'autre émonctoire ?

En un mot, l'hyperazotémie ne détermine-t-elle que des accidents toxiques inéluctables, ou bien peut-elle provoquer la mise en jeu de processus antitoxiques, remédiant au défaut de la dépuratation urinaire ?

Ce problème ne présente pas seulement un intérêt spéculatif, mais comporte aussi une importance pratique considérable : il peut en effet, ouvrir une nouvelle voie à la thérapeutique, souvent si décevante, des azotémies. Au traitement classique, uniquement dirigé contre le trouble éliminateur, la solution de ce problème espère pouvoir associer une thérapeutique dont le but serait de favoriser la tolérance de l'organisme vis-à-vis des substances nocives, accumulées dans les humeurs et les tissus, ou leur dérivation vers d'autres émonctoires.

*
* *
*

Pour mener à son terme l'étude de ce problème ample et complexe, nous nous proposons d'envisager successivement :

- I. *Les données actuelles sur les mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.*
- II. *Les conditions théoriques de l'intervention d'un mécanisme antitoxique, déduites des caractères de l'intoxication azotée et des activités physiologiques de l'organisme.*
- III. *Les mécanismes d'élimination vicariante par le tube digestif.*
- IV. *Les mécanismes antitoxiques humoraux, à la lueur de travaux expérimentaux récents auxquels nous avons apporté une contribution personnelle.*
- V. *Les mécanismes antitoxiques dans le cadre de la clinique et de la thérapeutique des azotémies.*

PREMIÈRE PARTIE

Les données actuelles sur les mécanismes antitoxiques au cours des azotémies

C'est en retraçant l'histoire de l'évolution des idées sur les conséquences de l'insuffisance rénale que l'on voit se dégager quelques notions fondamentales sur l'intervention de processus antitoxique au cours des azotémies.

I. — *Dans une première période, l'ensemble des troubles attribués à l'insuffisance rénale sont rapportés à une auto-intoxication par les substances excrémentielles normalement éliminées par l'urine.*

Du vivant même de BRIGHT, en 1829, BOSTOCK signale dans le sang de certains albuminuriques la présence d'une substance azotée, que CHRISTISON identifie à l'urée. Plus tard, BRIGHT lui-même, avec BABINGTON, reconnaît la fréquence de l'accumulation de l'urée dans le sang des sujets atteints de la maladie qu'il vient de décrire. Aussi WILSON n'hésite pas à attribuer les troubles nerveux des néphritiques à une intoxication par cette substance et PIORRY, en 1847, propose d'étendre cette conception pathogénique à l'ensemble des troubles attribués à l'insuffisance rénale.

Dans la suite, si la toxicité de l'urée est mise en doute, on considère néanmoins que l'ensemble des symptômes de l'urémie relèvent d'une intoxication endogène : FRERICHs

incrimine la nocivité du carbonate d'ammoniaque, FELTZ et RITTER, celle des sels de potasse ; BOUCHARD accuse une auto-intoxication complexe par diverses substances, chacune responsable d'accidents particuliers.

II. — *Une seconde période est marquée par le démembrement pathogénique de l'urémie.*

Déjà TRAUBE tendait à séparer les accidents cardio-vasculaires des autres symptômes de l'insuffisance rénale ; mais c'est sans conteste à l'œuvre de WIDAL que revient le mérite d'une dissociation radicale de la symptomatologie en plusieurs syndromes. Au nom de la physiologie, WIDAL, LEMIERRE et JAVAL isolent, à côté des accidents d'hydratation dus à la rétention chlorurée et des troubles relevant de l'hypertension artérielle, les symptômes liés à la rétention des déchets azotés et les réunissent en un syndrome azotémique.

Bien que ces travaux contribuent à restreindre la part de l'intoxication azotée dans le déterminisme des divers symptômes, les autres syndromes sont cependant rapportés plus ou moins directement à un trouble du fonctionnement rénal et l'intervention de processus antitoxiques n'est guère envisagée.

III. — *Entre temps, cependant, certains auteurs insistent sur la possibilité de suppléances aux fonctions rénales déficientes.*

A la suite des observations cliniques de TREITZ et des recherches physiologiques de Claude BERNARD et BARESWILL [22], l'attention est attirée sur l'élimination de l'urée par les sécrétions vicariantes du tube digestif et des glandes annexes et sur le danger qu'il y a de s'opposer, par une thérapeutique intempestive, à cette réaction de défense spontanée.

Plus tard, en 1906, CASTAIGNE [60] insiste sur l'importance

des processus de défense humorale de l'organisme et sur le rôle des organes vicariants des reins, dont la défaillance explique certaines aggravations qui ne trouvent pas leur origine dans l'augmentation de l'imperméabilité rénale. Il considère que « dans l'urémie lente, les divers systèmes organiques se liguent pour s'opposer à l'intoxication » et que « c'est grâce à la coalition de tous ces organes que la lésion rénale est compensée ».

Ce sont surtout les travaux de l'école de CHAUFFARD qui ont fourni le plus de précisions sur les éléments des manifestations antitoxiques au cours de l'urémie. Les recherches de LAEDERICH [169], sur les modifications du foie au cours des altérations rénales, mettent en lumière le rôle fondamental de cette glande et de sa fonction glycogénique. Les travaux de DARRÉ [88] sur les lésions surrénales au cours de l'urémie et les recherches de Guy LAROCHE et GRIGAUT [176-177] sur la cholestérolémie des brightiques font entrevoir l'intervention des surrénales dans les processus antitoxiques.

Plus récemment, les recherches d'AMBARD et SCHMID, les observations de RATHERY et Maurice RUDOLF ont insisté sur le rôle de la réserve alcaline et des mouvements du chlore dans le mécanisme régulateur de l'équilibre acido-basique du sang au cours de l'acidose rénale.

IV. — *Ces notions, concernant l'intervention d'activités fonctionnelles extra-rénales au cours des azotémies, reprennent une actualité toute particulière.*

La révision critique des conceptions physio-pathologiques de WIDAL tend à retirer à l'insuffisance rénale un rôle exclusif, non seulement dans le déterminisme de l'hypertension artérielle ou de la pléthore hydrosaline, mais encore dans le syndrome toxique des azotémies.

En effet, l'attention est actuellement attirée, à la suite des travaux de CHABANIER, de PUECH et CRISTOL, de L. BLUM,

sur la nocivité particulière de certaines substances azotées non uréiques, que l'on peut évaluer par la détermination de l'azote résiduel ou le dosage des polypeptides. L'augmentation du taux de ces substances intermédiaires de la dégradation des albumines traduit une altération du métabolisme azoté, surajoutée au trouble éliminateur et qui semble en rapport avec une insuffisance hépatique.

A la faveur de travaux récents sur les hépato-néphrites, les anciennes notions de suppléances fonctionnelles entre le foie et les reins se trouvent de nouveau à l'ordre du jour, si bien que, revenant sur ces faits, RATHERY rappelle que « dans l'urémie, les phénomènes rénaux ne jouent pas un rôle exclusif. L'organisme peut réagir par des suppléances multiples, provenant de l'hyperfonctionnement d'autres glandes et atténuer ainsi les effets de la lésion rénale. Réciproquement l'absence de suppléances, provenant d'un état défectueux des organes vicariants peut déterminer des troubles graves, même pour une lésion relativement légère ».

DEUXIÈME PARTIE

Conditions théoriques de l'intervention des mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.

Parmi les manifestations cliniques et biologiques de la maladie, on peut distinguer, d'une part, les troubles passifs, dus à une atteinte lésionnelle ou à une inhibition fonctionnelle directement sous la dépendance de l'agent pathogène, et d'autre part, des phénomènes en rapport avec l'activité et parfois l'exaltation fonctionnelle de tel appareil. Certains de ces phénomènes actifs tendent à rétablir l'équilibre organique perturbé : ce sont les processus réactionnels ; d'autres ne prennent aucune part dans l'évolution de la maladie vers la guérison : ce sont des phénomènes de caractère uniquement irritatif.

I. — Caractères généraux des mécanismes antitoxiques.

Les mécanismes antitoxiques ne sont qu'un cas particulier des processus réactionnels : ils traduisent la mise en jeu de certaines activités physiologiques vis-à-vis d'une agression toxique.

Ils se distinguent des troubles déterminés par l'intoxication, car ils sont l'expression de l'exaltation de certaines fonctions et non de leur inhibition ou de leur altération ; ils se séparent des phénomènes seulement irritatifs par leur intervention efficace dans le processus de guérison, efficacité que doivent pouvoir contrôler certains tests.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne saurait admettre que ces réactions défensives traduisent le réveil d'une fonction préétablie, jusqu'alors latente, ni qu'elles résultent de l'acquisition opportune de nouvelles fonctions spécifiquement adaptées à la lutte contre une agression donnée. Bien au contraire, ces réactions en général et les processus antitoxiques en particulier semblent se résoudre en l'application de l'une ou l'autre des activités physiologiques normales de l'organisme.

Ainsi notre enquête sera guidée par deux règles fondamentales : *les mécanismes antitoxiques ont le caractère d'une activité physiologique normale ; ils présentent une efficacité contrôlable par des tests.*

Cependant cette recherche est rendue extrêmement complexe par le fait que les processus physiopathologiques ne se reproduisent pas avec l'identité qui caractérise les phénomènes physiques ou chimiques. *Les processus antitoxiques dépendent, en effet, d'un facteur essentiellement variable d'un individu à l'autre : la capacité réactionnelle, le terrain des cliniciens.* Tel organisme opposera une réaction à peine ébauchée, tel autre une réponse violente à une même agression toxique ; si celle-ci se prolonge, on verra chez certains la réaction s'épuiser, puis s'effacer, chez d'autres s'exalter et parfois devenir plus nuisible que la cause même qui l'a provoquée.

Enfin, *l'intervention d'un processus régulateur supérieur, qui tend à rétablir l'équilibre qu'une réaction excessive risquerait de compromettre, peut masquer ou déformer la physionomie habituelle d'un processus défensif.*

Tout ceci explique que les données de l'expérimentation ne soient pas superposables à celles de la clinique et peuvent parfois sembler en désaccord avec celles-ci.

II. — Etude générale des mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.

Avant d'appliquer ces notions à la recherche des processus antitoxiques au cours des azotémies, il est nécessaire de préciser les caractères de cette intoxication.

A. CARACTÈRES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE L'INTOXICATION AZOTÉE.

L'intoxication azotée est due à l'insuffisance de l'élimination rénale des déchets du catabolisme protéique, soit qu'une lésion ou qu'un trouble fonctionnel vienne entraver la sécrétion urinaire, soit qu'une désassimilation protéique exagérée mette en liberté une quantité excessive de déchets azotés, supérieure à celle que peut éliminer le fonctionnement normal des reins.

Ces déchets azotés sont constitués par toute la série des produits de dégradation des protéides : *polypeptides* et *acides aminés*, produits par clivages successifs, sous l'action des diastases protéidolytiques et peptidolytiques ; *urée*, que forme le foie aux dépens des substances intermédiaires précédentes.

A l'état normal, la désassimilation protéique, l'uréopoïèse hépatique et l'élimination rénale s'équilibrent, de telle sorte que l'on a pu établir les constantes du taux de ces différentes substances azotées non protéiques du sérum.

WIDAL et JAVAL fixent ainsi la composition de l'azote total non protéique du sérum.

Azote uréique		52,55 %
Azote résiduel	acide urique	6,55
	créatinine, créatine	6
	ammoniaque, acides aminés	18,10
	azote indéterminé	16,80
	(en majeure partie formé de polypeptides)	
		47,45 %

Au cours des azotémies par rétention, comme dans les azotémies par surcroît, *cet équilibre se trouve détruit par l'accumulation de l'urée, dont l'élimination est insuffisante, et par l'intervention de nouvelles sources de déchets azotés.*

L'augmentation du taux de l'urée (nous n'envisagerons pas l'élévation de l'uricémie ni des corps créatiniques), sous la dépendance directe du trouble éliminateur, se traduit par l'élévation parallèle de l'azote uréique et de l'azote total, alors que l'azote résiduel se maintient aux environs du taux habituel; il en résulte une élévation du rapport azotémique qui, de sa valeur normale de 46 %, peut atteindre 84 % pour une azotémie de 1 gr. et même dépasser cette valeur pour des rétentions plus importantes.

Une étude plus précise a montré que la rupture de l'équilibre azoté au cours de l'urémie est *plus complexe* en raison de l'intervention de nouvelles sources de déchets azotés : *d'une part, la rétention de ferments protéolytiques exagère le processus normal de désassimilation protéique ; d'autre part, l'augmentation de la perméabilité intestinale, chez les azotémiques, favorise la résorption de quantités importantes de corps toxiques d'origine entéro-colique.*

LOEPER, SOULIÉ et LESURE [193] ont en effet insisté sur la rétention de ferments protéolytiques au cours de l'imperméabilité rénale et JULLIEN [156] a bien mis en évidence

cette exagération du processus diastasique normal : après un séjour, pendant une durée donnée, à l'étuve réglée à 38°, le sérum des urémiques s'enrichit beaucoup plus en polypeptides et en acides aminés que celui des sujets normaux.

D'autre part, BECHER [18] a insisté sur l'exagération du processus physiologique de résorption intestinale chez les urémiques. Ceci tient à deux conditions : à la congestion de la muqueuse intestinale et du système porte et d'autre part, à l'augmentation de la perméabilité cellulaire, résultant de l'imprégnation des tissus par l'urée, ainsi que l'ont montré STREICHER [276], ROHONI et LAX [263].

La résorption intestinale de sélective devient totale ; ainsi passent dans la circulation des quantités importantes de substances toxiques : ce sont, selon BECHER, le carbonate d'ammoniaque, dérivé de la fermentation intestinale de l'urée, des corps phénoliques (paracrésol et diphénols), des oxyacides aromatiques, provenant des produits de la putréfaction intestinale. Ces derniers corps, possédant un noyau aromatique, sont particulièrement toxiques et peuvent être dosés par la réaction xanthoprotéique ; à l'état normal, leur taux ne dépasse pas 0 mgr. 12 % dans le sérum, mais peut s'élever au-dessus de 1 mgr. au cours de l'urémie.

L'intoxication azotée est donc *complexe* : elle ne se borne pas à l'accumulation dans les humeurs de l'urée, corps relativement peu toxique, mais elle comporte une formation exagérée de substances intermédiaires particulièrement nocives. Ces corps, qui paraissent doués d'une toxicité bien supérieure à celle de l'urée, ne sont cependant guère différents des déchets du catabolisme protéique physiologique.

B. CARACTÈRES PHYSIOLOGIQUES DES MÉCANISMES ANTITOXIQUES.

Aussi, au cours de l'urémie, *les phénomènes antitoxiques semblent se réduire au processus physiologique de transformation des substances intermédiaires de la dégradation des protéides en un corps de toxicité bien moindre, l'urée.*

C'est là l'apanage de la fonction uréopoiétique du foie et ceci nous fait prévoir la part de premier plan que doit jouer cette glande dans les processus humoraux de défense, hypothèse que renforce la notion, bien classique en pathologie générale, de l'activité antitoxique du foie.

C. TESTS D'UNE ACTIVITÉ ANTITOXIQUE.

Dès lors, il est intéressant de posséder un test humoral permettant d'apprécier l'activité antitoxique du foie au cours de l'urémie.

L'établissement du rapport azotémique, reflet fidèle de la fonction uréogénique du foie, lorsque le rein n'est pas touché, est inutilisable en pathologie rénale, en raison de la cause d'erreur introduite par la rétention uréique.

Nous pensons préférable de considérer en valeur absolue l'azote résiduel ou le taux de l'une des substances qui le composent (N polypeptidique ou N aminé): ce n'est là cependant qu'une estimation très approchée, car l'élévation du taux des substances intermédiaires du catabolisme protéique peut être aussi bien due à l'hyperprotéidolyse qu'à l'imperfection uréogénique.

III. — Enquête générale sur les mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.

A. LIMITES DE CETTE ENQUÊTE.

Afin de pouvoir étudier avec le minimum de causes d'erreur les manifestations antitoxiques, il est nécessaire de ne retenir que les azotémies dépendant seulement d'un trouble éliminateur ou d'un surcroît de désassimilation protéique, à l'exclusion des azotémies d'origine complexe.

Nous pouvons en dresser l'inventaire suivant :

Azotémies par rétention :

a) cliniques :

- néphrites chroniques, néphrites aiguës,
- obstacles affectant les voies urinaires ;

b) expérimentales :

- néphrectomies,
- ligature des uretères,
- anastomose urétéro-veineuse.

Azotémies par excès de désassimilation protéique :

a) clinique :

- maladie post-opératoire ;

b) expérimentale :

- hyperthermie provoquée.

B. CONDUITE DE L'ENQUÊTE SUR LES MÉCANISMES ANTITOXIQUES.

Comment reconnaître, parmi les symptômes cliniques, biochimiques et anatomiques, qui accompagnent les azoté-

mies, ceux qui peuvent être considérés comme l'expression d'un mécanisme antitoxique ?

S'ils ne sont pas directement subordonnés à la cause de l'azotémie, s'ils présentent les caractères d'une activité fonctionnelle, ils devront être retenus ; plus tard l'étude critique de leur efficacité confirmera ou non leur valeur antitoxique.

Parmi les manifestations cliniques du syndrome azotémique, les troubles nerveux paraissent liés tantôt à l'inhibition, tantôt à l'irritation des centres nerveux. Les troubles digestifs par contre, doivent être retenus : ils sont liés à une hypersécrétion manifeste des muqueuses digestives et aboutissent à l'élimination de quantités importantes d'urée.

Parmi les autres syndromes cliniques nous n'aborderons pas l'étude de l'hypertension artérielle ni celle de la chlorurémie : bien que les travaux récents tendent à diminuer le rôle des reins à l'origine de ces troubles, la discussion des théories classiques nous entraînerait trop loin.

Parmi les signes humoraux, nous n'envisagerons ni les variations de la réserve alcaline, ni les mouvements du chlore, bien qu'ils paraissent être la manifestation d'un mécanisme régulateur de l'équilibre acido-basique, s'opposant à l'acidose rénale. La pathogénie complexe de ces troubles nous entraînerait dans de trop amples discussions.

Par contre, l'élévation fréquente de la glycémie, du sucre protéidique, les variations de la lipémie et de la cholestérolémie font entrevoir des modifications profondes du *métabolisme des glucides et des lipides* que ne saurait expliquer la seule imperméabilité rénale. Par ailleurs, les *variations de la formule leucocytaire* semblent témoigner d'un processus réactionnel.

Enfin, les investigations anatomiques, si décevantes en clinique humaine, sont riches d'enseignement dans les azotémies expérimentales. L'autopsie d'un urémique, en dehors des lésions rénales et de celles qui sont imputables à l'hy-

pertension, ne fournit guère de renseignements si ce n'est l'hypertrophie fréquente des surrénales. L'autopsie d'un animal sacrifié le deuxième ou le troisième jour d'une azotémie aiguë révèle une congestion très importante de tout le système porte et du foie, et cela en l'absence de toute dilatation cardiaque et de tout signe de défaillance du cœur. Mais surtout, dans ces conditions expérimentales, la fixation des prélèvements, faite immédiatement après la mort, permet une étude cytologique et histo-physiologique précise. Dans la recherche des processus antitoxiques ce ne sont pas des lésions que l'on se propose de découvrir, mais l'image cytologique de modifications fonctionnelles.

C. CONCLUSIONS DE L'ENQUÊTE.

De cette rapide enquête nous avons donc retenu l'hyper-sécrétion de la muqueuse digestive, les modifications du métabolisme des glucides et des lipides, certaines caractéristiques de la formule hémoleucocytaire, certaines modifications anatomiques du foie et des surrénales. Nous les envisagerons successivement dans une étude analytique et critique et nous tenterons d'en préciser le mécanisme.

Par contre, nous avons éliminé les discussions relatives à l'hypertension et aux manifestations de la chlorurémie ; dans un chapitre de nosologie générale, nous rappellerons seulement les indices qui peuvent faire croire à leur intervention dans les processus antitoxiques au cours des azotémies.

TROISIÈME PARTIE

Mécanismes d'élimination vicariante par le tube digestif.

Le plus anciennement connu des mécanismes de désintoxication au cours de l'urémie est celui de l'élimination des déchets azotés par les sécrétions vicariantes de l'appareil digestif et de l'émonctoire cutané. Dès 1851, en effet, FRERICHs décrit le givre d'urée et en 1847, Claude BERNARD et BARESWILL [22] signalent la présence de quantités importantes de sels ammoniacaux dans les vomissements et la diarrhée des urémiques.

Nous ne saurions nous attarder longtemps sur les symptômes auxquels donne lieu *l'élimination sudorale de l'urée* : les sudamina, les érythèmes, le givre d'urée sont de constatation exceptionnelle et ne s'observent qu'à la période toute terminale des azotémies considérables. Mais le prurit, symptôme si fréquent et parfois si précocement révélateur, n'est nullement en rapport avec l'élimination de l'urée par la sueur, ainsi que l'ont montré DIEULAFOY puis WIDAL avec A. WEILL [307].

Cette élimination de l'urée par l'émonctoire cutané est donc exceptionnelle et ne saurait constituer un mécanisme efficace de désintoxication ; il n'en est pas de même de l'élimination vicariante par les sécrétions des muqueuses digestives.

I. — Aspects cliniques des troubles digestifs de l'urémie.

La description clinique de l'urémie digestive est trop classique pour que nous nous y attachions longuement. Après le mémoire princeps de TREITZ (1859) et les précisions dues à LANCEREAUX, à HANOT, à GUYON, à BARIÉ, il n'y a rien à ajouter à l'étude si complète de LEMIERRE [181-182] dans une récente revue générale.

Dès le début de la rétention azotée, la participation du tube digestif se fait sentir par des troubles dyspeptiques divers : inappétence, digestions pénibles, langue saburrale, sur lesquels avait insisté GUYON.

Mais c'est au cours des grandes rétentions uréiques que les troubles digestifs prennent tout leur développement : vomissements et diarrhée en forment l'essentiel, et l'évacuation, par l'estomac et l'intestin, de grandes quantités d'un liquide riche en urée a été considérée comme un mécanisme d'élimination vicariante spontanée, qui mérite d'être respecté. Malheureusement, cette action favorable se trouve compensée par de graves inconvénients (déshydratation, déchloruration, troubles trophiques de la muqueuse digestive).

II. — Etude physiopathologique des troubles digestifs de l'urémie.

Cette étude générale sur les mécanismes antitoxiques au cours des azotémies nécessite la solution du problème, que posait Ch. RICHET fils [254] dans sa thèse inaugurale sur les entérites toxiques : *l'élimination des déchets azotés par l'émonctoire digestif constitue-t-il un phénomène passif, purement mécanique, ou bien un processus actif, « comparable à telle ou telle autre sécrétion, excrétion physiologique ? »*

**A. L'EXISTENCE D'UNE HYPERSÉCRÉTION
DES GLANDES DE LA MUQUEUSE GASTRO-INTESTINALE
ET DES GLANDES ANNEXES EST UN FAIT SOLIDEMENT ÉTABLI.**

Claude BERNARD et BARESWill [22] ont montré expérimentalement que les sécrétions digestives, au lieu d'être discontinues et rythmées par les repas, deviennent permanentes et augmentent en abondance lorsque l'on supprime l'émonctoire rénal.

En clinique, ce fait est évident lorsque l'on voit de grands azotémiques rejeter par les vomissements ou la diarrhée une quantité de liquides bien supérieure à celle des boissons ingérées.

Chez les azotémiques présentant un minimum de troubles digestifs, le tubage duodénal révèle l'abondance des sécrétions et leur permanence. C'est ainsi, qu'AUGUSTE [13] a pu recueillir 150 à 200 cmc. de liquide duodénal chez des urémiques, alors que le débit horaire normal n'excède pas 70 cmc.

B. PROBLÈME DE LA FONCTION DE SYNTHÈSE DE L'AMMONIAQUE.

Le problème de la fonction de synthèse de l'ammoniaque par la muqueuse gastro-intestinale est particulièrement discuté et on hésite actuellement à l'attribuer à une activité particulière des glandes de l'épithélium digestif.

Les cliniciens et les physiologistes du siècle dernier, observant l'abondance des sels ammoniacaux dans la diarrhée et les vomissements des urémiques formulèrent l'hypothèse que la muqueuse gastro-intestinale avait la propriété de faire la synthèse de l'ammoniaque aux dépens de l'urée du milieu intérieur.

Cette hypothèse fut abandonnée en faveur de la théorie de la fermentation ammoniacale de l'urée dans le tube

digestif, sous l'action des microorganismes, théorie soutenue par NASH et BENEDICT [218]. En effet, si l'on prend soin d'éviter toute altération des sucs digestifs en prélevant les sécrétions par cathétérisme et en les analysant immédiatement, on constate la présence de quantités importantes d'urée. Dans ces conditions cependant l'azote uréique ne constitue pas intégralement l'azote total non protéique dosé dans les liquides digestifs ; il n'en constitue parfois qu'une faible partie : AUGUSTE souligne, en effet, que l'azote uréique ne représente que 40 à 70 % de l'azote dégagé par l'hypobromite dans le liquide duodénal.

Les travaux de VLADESCO, SIMICI et POPESCO [301] font penser que les faits sont sans doute plus complexes et que la présence d'ammoniaque dans les sécrétions digestives n'est peut-être pas uniquement due à une fermentation bactérienne. En dosant l'urée par le xanthidrol dans les liquides digestifs retirés par tubage, ils ne peuvent déceler à l'état normal que des traces indosables de ce corps et, au cours des azotémies, n'en observent que de faibles quantités. Chez un chien chloralosé et dont la sécrétion gastrique est excitée par une injection d'histamine, l'administration intraveineuse de 15 gr. d'urée ne fait pas apparaître d'urée dans le liquide gastrique, mais de l'ammoniaque. Ces mêmes auteurs ont montré qu'une solution d'urée, portée à l'étuve au contact de fragments de muqueuse gastrique, se décompose partiellement en ammoniaque.

Le mécanisme de la formation de l'ammoniaque dans le tube digestif est donc vraisemblablement plus complexe que celui admis par NASH et BENEDICT, mais, encore insuffisamment élucidé, il ne saurait constituer la preuve d'une activité particulière des glandes de la muqueuse digestive au cours de l'urémie.

C. L'ÉLIMINATION DE L'URÉE PAR LE TUBE DIGESTIF EST-ELLE LE FAIT D'UNE SIMPLE TRANSSUDATION OU BIEN LE RÉSULTAT D'UNE SÉCRÉTION ?

Pour résoudre ce problème, il faut rechercher le meilleur critérium de toute activité sécrétrice, c'est-à-dire, le *pouvoir concentrateur*. Si la muqueuse gastro-intestinale « sécrète » vraiment l'urée, le taux de cette substance dans les liquides digestifs doit être supérieur à celui de l'azotémie. Malheureusement, l'incertitude qui pèse sur les caractères de l'élimination des déchets azotés par le tube digestif rend difficile cette appréciation. Cependant la comparaison du taux des substances décomposables par l'hypobromite dans le sérum et dans les sécrétions digestives, sans préjuger de leur nature exacte, permet cette étude, sans trop de causes d'erreur.

1. *Arguments en faveur d'une transsudation mécanique de l'urée.*

Il faut reconnaître que la plupart des faits sont en faveur d'une *transsudation pure et simple de l'urée* (ou mieux des corps décomposés par l'hypobromite et exprimés en urée) à la faveur de la congestion de la muqueuse et de l'augmentation de la perméabilité cellulaire des tissus imprégnés d'urée.

L'urée salivaire a été longuement étudiée par HENSCH et M. ALDRICH [146], par L. BINET et MAREK [41], par MAUPETIT [205-206], par J. K. MAYR [211]. Les résultats sont concordants : l'urée salivaire est légèrement inférieure à l'urée sanguine et varie parallèlement aux fluctuations de celles-ci ; elle est le « reflet » de l'azotémie. J. K. MAYR a même précisé que le taux de l'urée est le même dans la salive et dans le liquide d'une bulle cutanée provoquée, chez le même sujet, par l'application de cantharide.

Dans le liquide gastrique recueilli par tubage, SIMICI, VLADESCO, POPESCO et BIBESCO [271-273] constatent également que le taux de l'urée est voisin de celui de l'azotémie et qu'il ne se modifie guère après stimulation de la sécrétion gastrique par l'histamine.

Dans le liquide duodénal, AUGUSTE [12-13], puis CHABROL, CHARONNAT et COTTET [73-74] observent que le taux des substances décomposables par l'hypobromite est voisin de l'urée sanguine.

Dans les selles des urémiques, VON NOORDEN et RITTER [225], BRAUNECK [48], ont signalé l'élévation de la teneur en composés azotés ; mais elle semble moins importante que dans les liquides des portions supérieures du tube digestif, vraisemblablement en rapport avec la résorption intestinale.

L'étude anatomo-pathologique du tube digestif au cours de l'urémie fournit également des arguments importants en faveur de l'origine mécanique, par transsudation, de l'élimination de l'urée par l'émonctoire gastro-intestinal. JAFFÉ et LAIG [152] insistent sur la très grande fréquence de la congestion des veines des muqueuses digestives et de l'œdème interstitiel au cours de l'urémie. Nous verrons que cette hyperémie de la muqueuse gastro-intestinale s'accompagne d'une congestion active du système porte et du foie, vraisemblablement en rapport avec des phénomènes vaso-moteurs de barrage sus-hépatique. Il en résulte un véritable syndrome d'hypertension portale. La transsudation de liquides riches en urée s'explique donc par le même mécanisme que celui qui a été proposé par Maurice VILLARET à l'origine de la diarrhée cirrhotique.

2. Arguments en faveur de l'excrétion active de l'urée.

Cependant, à côté de ces faits se placent certaines observations que l'on pourrait retenir en faveur d'une sécré-

tion active de l'urée par la muqueuse gastro-intestinale.

Elles ont été recueillies seulement à l'occasion d'azotémies discrètes ; et cela n'est pas pour nous étonner : c'est en effet, au début de l'intoxication azotée que l'on a le plus de chance de pouvoir saisir les manifestations d'un mécanisme antitoxique ; il est bien évident, en effet, que ces processus réactionnels risquent, à une période avancée, de disparaître avec le progrès des manifestations toxiques.

L. BINET et MAREK [41] ont observé que, sous l'influence de la pilocarpine, les glandes salivaires peuvent présenter un faible pouvoir concentrateur vis-à-vis de l'urée.

CHABROL, CHARONNAT et COTTET [73-74] ont de même signalé l'augmentation du taux de l'urée dans le liquide duodénal sous l'influence des cholérétiques.

Sur sept observations, publiées par SIMICI, VLADESCO, POPESCO et BIBESCO [273], concernant des azotémies inférieures à 1 gramme, on peut relever quatre cas où le taux de l'urée du liquide gastrique est nettement supérieur au taux de l'azotémie :

	Urée sanguine	Urée de liquide gastrique	Augmentation
	%	%	
M ^{me} Agh.	0,25	0,36	+ 44 %
C. P.	0,42	0,64	+ 50 %
M ^{lle} B.	0,64	2,76	+ 331 %
S.	0,81	1,28	+ 58 %

Ces faits, qui évoquent une sécrétion active des déchets azotés par l'estomac, doivent être rapprochés de certaines constatations sur l'exaltation de la fonction excrétoire de l'estomac.

Les travaux de FINKELSTEIN [105] paraissent avoir démontré que, dans les conditions circulatoires normales toutefois, on n'observe pas de transsudation à travers la muqueuse gastrique de certaines substances injectées par voie parentérale et que l'estomac possède une véritable fonction excrétoire, limitée à certaines substances bien déterminées.

Elle s'exerce en particulier, vis-à-vis du rouge neutre injecté par voie parentérale ; la vitesse de l'élimination du rouge neutre par l'estomac semble en rapport avec l'activité fonctionnelle de la muqueuse et plus particulièrement avec la sécrétion chlorhydrique. (GLASSNER et WITTEGENSTEIN [127].)

Or, au cours de l'urémie, la fonction excrétoire de l'estomac semble exagérée, ainsi que l'atteste l'accélération de l'élimination du rouge neutre dans l'épreuve de la chromoscopie gastrique : on sait que ce colorant, injecté sous la peau, commence à apparaître dans l'estomac au bout de quinze minutes ; au cours de l'insuffisance rénale ce temps est abrégé et le suc gastrique se colore déjà au bout de cinq à six minutes (ZIBALIS [311], KONTCHALOWSKY [163]).

Il semble se dégager des recherches de LAZOVSKY, citées par KONTCHALOWSKY, que la fonction excrétoire de l'estomac est localisée à certaines portions de la muqueuse gastrique. En traitant par le xanthidrol la muqueuse gastrique d'un chien azotémique, on observe que les cristaux de dixanthylurée sont exclusivement répartis dans l'épithélium glandulaire de l'antra pylorique.

Ceci peut sembler en contradiction avec ce que nous savons de l'excrétion du rouge neutre, qui s'élimine seulement par les glandes qui sécrètent l'acide chlorhydrique, c'est-à-dire, les glandes fundiques. Serait-ce que, dans l'urémie, il existe une suractivité fonctionnelle de la muqueuse gastrique, se traduisant à la fois par une excrétion abondante de l'urée par les glandes antro-pyloriques et du rouge neutre par les glandes fundiques ? Ceci paraît d'autant plus vraisemblable que la sécrétion chlorhydrique paraît souvent exagérée au début des néphrites azotémiques (VON NOORDEN, SURMONT et DEHON). Mais c'est là un point encore mal élucidé : certains signalent l'hypochlorhydrie (RAULOT-LAPOINTE, BIERNACKI, von JAKSH), d'autres observent une chlorhydrie normale (RAHIER) au cours des néphrites. Il

est vraisemblable que ces contradictions s'expliquent par le fait que ces examens ont porté sur diverses formes de néphrites et à des stades différents, insuffisamment précisés par les auteurs.

III. — Efficacité de l'élimination des déchets azotés par le tube digestif.

Le problème pratique le plus important consiste dans la discussion de l'efficacité de ce processus de désintoxication azotée. L'élimination vicariante de l'urée par le tube digestif paraît en effet grevée de deux défauts : la résorption intestinale d'une certaine quantité des déchets azotés éliminés, d'une part, l'hypochlorémie que peut entraîner la survenue des vomissements ou d'une diarrhée abondante, d'autre part.

A. INTERVENTION DE LA RÉSORPTION INTESTINALE.

Il est bien certain, en effet, qu'une partie de l'urée éliminée par l'estomac et le duodénum est résorbée par l'intestin. Ce fait, attesté par des dosages comparatifs des substances azotées dans le liquide gastrique et dans les selles, est en accord avec ce que nous savons de l'augmentation de la perméabilité intestinale au cours de l'urémie ; cette résorption semble favorisée par la congestion de la muqueuse intestinale, habituellement notée à l'examen anatomique. RIBOT a montré que, chez un lapin azotémique, le taux de l'urée du liquide intestinal est moins important dans le côlon que dans le grêle.

Urée du sang.....	0,81								
Urée du liquide intestinal	<table> <tr> <td>1^{re} portion du grêle.....</td><td>1,15</td></tr> <tr> <td>2^e —</td><td>1,60</td></tr> <tr> <td>cæcum</td><td>0,60</td></tr> <tr> <td>rectum.....</td><td>0,48</td></tr> </table>	1 ^{re} portion du grêle.....	1,15	2 ^e —	1,60	cæcum	0,60	rectum.....	0,48
1 ^{re} portion du grêle.....	1,15								
2 ^e —	1,60								
cæcum	0,60								
rectum.....	0,48								

Il faut également noter qu'au cours du transit intestinal, l'urée est en partie décomposée par la fermentation ammoniacale.

Aussi, non seulement ce processus de résorption intestinale diminue l'abondance de l'élimination détournée de l'urée mais encore paraît déterminer une recrudescence de l'intoxication azotée par l'absorption des substances très nocives provenant de la fermentation de l'urée.

B. DANGER DE L'HYPOCHLORÉMIE.

D'autre part, chez les grands azotémiques qui présentent des vomissements abondants ou une diarrhée incessante, l'élimination de telles quantités de liquide détermine une déchloruration et une déshydratation importantes. L'hypochlorémie qui en résulte, non seulement entretient les vomissements, suivant le cercle vicieux étudié par Van CAULARET [64], par CHABANIER [69-70] et par leurs collaborateurs, mais encore aggrave le trouble du métabolisme azoté, surajouté à la rétention uréique, et aggrave d'autant l'intoxication urémique.

C. LES COMPLICATIONS LOCALES.

Enfin, certaines complications locales dépendent du processus d'élimination des déchets toxiques par la muqueuse digestive. Les hémorragies et les lésions ulcéreuses de l'estomac et de l'intestin ne semblent pas seulement dues à l'action corrosive de l'ammoniaque sur l'épithélium de revêtement, mais paraissent surtout en rapport avec l'exagération du processus congestif qui affecte les capillaires et les veines de la muqueuse digestive. A la simple congestion vasculaire succède en effet, une phase d'infiltration hémorragique du chorion qui rend bien compte du suite-

ment séro-sanguinolent diffus à la surface de la muqueuse. Les lésions ulcéreuses semblent secondaires aux lésions hémorragiques ; elles dépendent d'un trouble nutritif de la muqueuse infarctie et sont aggravées par l'infection secondaire (JAFFÉ et LAIG).

IV. — Conclusion.

Le mécanisme antitoxique par l'élimination vicariante du tube digestif présente donc deux phases d'intérêt bien différent :

Dans un premier stade on observe une élimination abondante de déchets azotés par les sécrétions digestives avec un minimum de troubles fonctionnels ; malheureusement la résorption intestinale diminue notablement l'efficacité de cette élimination détournée. On peut cependant y parer par la dérivation des sucs digestifs par le tubage duodénal appliqué chaque jour pendant plusieurs heures, selon la technique recommandée par AUGUSTE [12-13] et par CHIRAY [81].

Dans le second stade l'abondance des vomissements et de la diarrhée détermine une déshydratation et une déchloration redoutables et l'accentuation de la congestion dans le territoire hépato-portal peut déterminer de graves complications locales, si bien que la réaction défensive paraît plus nocive que l'intoxication elle-même.

C'est là un des exemples les plus caractéristiques de ces mécanismes de défense, qui sont efficaces dans le cadre de l'équilibre physiologique normal et deviennent nuisibles lorsque leur exaltation déborde les processus régulateurs fondamentaux.

QUATRIÈME PARTIE

Mécanismes antitoxiques humoraux.

L'étude des troubles du métabolisme glucidique au cours des azotémies nous a fait saisir le rôle extrêmement important des glucides dans les processus antitoxiques en rapport avec les fonctions hépatiques. Une étude plus précise de cette question nous a fait entrevoir l'intervention d'une importante synergie hépatique et neuro-endocrinienne dans la régulation des mécanismes antitoxiques.

Cette étude comprend trois chapitres :

- I. *Les modifications du métabolisme glucidique au cours des azotémies.*
 - II. *Les fonctions hépatiques au cours des azotémies.*
 - III. *La synergie neuro-endocrinienne, régulatrice des mécanismes antitoxiques.*
-

CHAPITRE PREMIER

Les modifications du métabolisme glucidique au cours des azotémies.

I. — Etude clinique. des modifications du métabolisme glucidique au cours des azotémies.

L'étude biochimique du métabolisme glucidique des divers types d'azotémie rencontrés en clinique a permis de relever de façon fréquente des modifications de la glycémie libre, de la glycémie protéidique et de la glyco-régulation. BERRY et RATHERY [30] ont insisté sur le fait que les modifications du taux du sucre libre sont variables et inconstantes alors que la glycémie protéidique s'élève d'une façon notable et très régulière.

A. HYPERGLYCÉMIE DES NÉPHRITES CHRONIQUES.

C'est au cours des néphrites chroniques azotémiques que ces troubles ont été surtout étudiés.

1. — *La fréquence de l'hyperglycémie* fut signalée par GRIGAUT, BRODIN et ROUZAUD [138], puis par RATHERY [243-245] et ses collaborateurs, DEVAUCHELLE [91] et BORDET [46] en particulier. Tous ces auteurs sont d'accord pour signaler le caractère inconstant et variable de cette anomalie : il s'agit d'une hyperglycémie modérée, entre 1 gr. 20 et 1 gr. 60, ne s'accompagnant pas de glycosurie.

RATHERY et BORDET [247] ont été les premiers à signaler l'élévation de la glycémie protéidique chez les néphritiques chroniques et l'ont ensuite retrouvée de façon constante dans tous les cas qu'ils ont étudiés. Ce fait, désormais indiscutable, a été confirmé par de nombreux auteurs (CALTABIANO, BRUGI, PALOMBELLA, KITAMURA). Alors qu'à l'état normal le taux du sucre protéidique du sang reste remarquablement fixe (0,50 à 1 gr.) chez un individu donné, la protéidoglycémie s'élève de façon notable (1 gr. 20 à 1 gr. 50) et parfois très importante (2 gr. et au-dessus) au cours de l'azotémie des brightiques.

L'élévation des glycémies libre et protéidique ne paraît directement liée ni à l'importance de l'insuffisance rénale, mesurée par le dosage de l'urée sanguine ou par l'établissement de la constante uréo-sécrétoire, ni au degré de l'hypertension artérielle, qui peut accompagner la rétention azotée. L'élévation du seuil rénal du glucose rend compte de l'absence de glycosurie, mais ne saurait en aucune manière expliquer l'élévation de la glycémie libre et, à plus forte raison, de la protéidoglycémie.

Aussi s'est-on attaché à explorer de façon plus précise la glyco-régulation des brightiques.

2. *L'épreuve d'hyperglycémie provoquée*, par l'ingestion de 50 gr. de glucose, a été étudiée chez les néphritiques par Marcel LABBÉ, par FROMENT [112], par RATHERY, de TRAVERSE et FARLEY [251]. Le trouble glycorégulateur se traduit sur la courbe du graphique par l'absence d'hypoglycémie initiale, par l'élévation de la flèche (0,40 à 1,40) et par la longue persistance de l'hyperglycémie pendant plus de deux heures. On n'observe pas de glycosurie au cours de l'épreuve.

FIESSINGER et BIRON [101], par injection intraveineuse de 100 cmc. de sérum glucosé à 30 %, déterminent une hyperglycémie présentant les mêmes caractéristiques essentielles.

L'exagération de l'hyperglycémie alimentaire, signalée par OFFELEIN [226], et de l'hyperglycémie morphinique de TARGOWLA [279] extériorise le même trouble glycorégulateur.

3. *L'épreuve d'hypoglycémie provoquée* par l'injection d'insuline a montré à LOEPER, LEMAIRE et TONNET [190] l'exagération de la chute de la glycémie et surtout la persistance anormale de l'hypoglycémie provoquée,

4. *Par l'épreuve de la galactosurie*, nous avons essayé d'explorer le pouvoir pexique du foie vis-à-vis des sucres. Nous avons observé dans tous les cas une élimination très faible de galactose à des concentrations souvent infimes. Mais nous ne saurions en faire une preuve certaine de l'exagération du pouvoir galactopexique du foie en raison de l'intervention possible de l'imperméabilité rénale.

Nous avons employé la méthode décrite par FIESSI NGER ingestion à jeun de 40 gr. de galactose dans 200 cmc. d'eau ; urines recueillies au bout de deux, quatre, huit et vingt-quatre heures ; dosage du galactose avec calcul de la quantité totale éliminée et du taux du galactose dans chaque échantillon.

	Echantillon	Volume des urines en cc.	Quantité totale de galactose	Taux du galactose %
1. M ^{me} Kei. urée : 1 gr. 43	I	250	0	0
	II	110	0,15	1,4
	III	75	traces	—
	IV	140	faibles tr.	—
			0,15 env.	(épreuve arrêtée à la 12 ^e heure)
2. M. Bén. urée : 1 gr. 25	I	200	0	0
	II	115	0,12	1
	III	450	0,19	0,42
	IV	1.250	0	0
			0,31	
3. M ^{me} Gue. urée : 0 gr. 55	I	75	0,29	3,8
	II	100	0,22	2,2
	III	350	0,38	1,09
	IV	1.000	0	0
			0,89	

B. HYPERGLYCÉMIE DES HYPERTENDUS.

Nous pensons pouvoir rapprocher de l'hyperglycémie des brightiques, l'élévation légère de la glycémie que l'on observe fréquemment chez les hypertendus. Signalée par de nombreux auteurs, en particulier par CARRIÈRE et ses collaborateurs [55-58], dans leur récente étude du syndrome humoral de l'hypertension, elle semble indépendante du degré de dérèglement tensionnel, comme l'ont bien montré JANEWAY et GEYELIN, puis DEVAUCHELLE, en dépit des assertions contraires de certains (NISHI, NEUBAUER, WIESEL et SCHUR), qui en faisaient un argument en faveur de l'origine surrénale de l'hypertension.

S'il est vrai que, dans ces cas, l'urée sanguine se maintienne aux environs du taux normal et que l'atteinte rénale ne puisse être décelée sans l'aide d'épreuves fonctionnelles, on peut cependant considérer de tels malades comme des azotémiques en puissance, leur « azotémie camouflée » (CASTAIGNE) pouvant se démasquer d'un moment à l'autre à l'occasion de causes diverses (surmenage, excès alimentaires, etc.)...

C. HYPERGLYCÉMIE DES NÉPHRITES ET HÉPATO-NÉPHRITES AIGÜES.

Au cours des néphrites aiguës de certaines hépato-néphrites, dont la spirochétose ictérigène constitue le type, on observe une élévation rapide et souvent importante de la glycémie libre et de la glycémie protéidique, avec retour au niveau habituel lorsque l'azotémie retrouve sa valeur normale.

D. HYPERGLYCÉMIE AU COURS DES AZOTÉMIES EXTRA-RÉNALES.

L'hyperglycémie n'est pas l'apanage des rétentions azotées ; elle apparaît également au cours des azotémies

extra-rénales déterminées par un excès de désassimilation protéique :

RATHERY et BINET [246] ont observé l'élévation des glycémies libre et protéidique au cours de l'*occlusion intestinale* ;

AMOROSI [3], LAMBRET [170], l'hyperglycémie au cours du *choc traumatique et des brûlures étendues* ;

Mais c'est surtout au cours de la *maladie post-opératoire* qu'elle a été étudiée par LAMBRET et DRIESSENS [171]. Ces auteurs distinguent avec raison l'élévation précoce de la glycémie, imputable à la narcose, et l'hyperglycémie secondaire, survenant au bout de vingt-quatre heures, contemporaine de la poussée d'azotémie déterminée par la protéolyse. LAMBRET et DRIESSENS ont montré que cette hyperglycémie est d'autant plus importante et durable que l'opération a été traumatisante et qu'elle est assez exactement fonction de l'importance de la protéolyse que traduit l'élévation de la polypeptidémie.

E. AZOTÉMIES AVEC HYPOGLYCÉMIE.

Il est infiniment plus rare de constater en clinique, la coïncidence de l'azotémie et d'une hypoglycémie manifeste : il s'agit alors d'états toxi-infectieux de pathogénie complexe, présentant un caractère de gravité immédiate : telles sont l'hépatonéphrite de la fièvre jaune (CORNIL et VAGUE [85-69], OLMER et VAGUE [227]), la diphtérie maligne (CHALIER), l'intoxication phalloïdienne (BINET et MAREK [42]), l'insuffisance surrénale (MARANON [197-198]).

II. — Etude expérimentale et physiopathologique.

L'étude des modifications du métabolisme glucidique au cours des azotémies a été portée sur le plan expérimental afin d'en préciser le mécanisme physiologique.

On conçoit qu'en raison de la complexité et de la sensibilité du mécanisme glycorégulateur, cette étude expérimentale soit facilement grevée de causes d'erreurs. Nous y reviendrons chemin faisant, mais nous voulons d'emblée insister sur le fait que nous avons seulement retenu les azotémies par rétention ou par surcroît, à l'exclusion de celles qui peuvent relever d'altérations viscérales complexes, telles que peuvent déterminer certaines toxi-infections ou intoxications expérimentales (toxine diphtérique, sels de plomb, de mercure, d'urane, cantharide). Nous envisagerons donc surtout les azotémies par rétention (néphrectomie, ligature des uretères, anastomose urétéro-veineuse) et les azotémies par surcroît, obtenues par injection d'urée ou de corps uréogènes ou bien déterminées par une désassimilation protéique exagérée (hyperthermie provoquée).

Avant de rapporter notre contribution personnelle, nous résumerons rapidement les travaux des précédents expérimentateurs.

A. TRAVAUX RÉCENTS SUR LES TROUBLES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE AU COURS DES AZOTÉMIES EXPÉRIMENTALES.

La première indication à ce sujet fut donnée par LAEDERICH [169] qui, dans sa thèse et en collaboration avec Léon BERNARD [28-29], signale la disparition du glycogène hépatique chez les cobayes et les lapins ayant succombé à une azotémie aiguë. Ce fait, déjà noté par Bussi [54], a été confirmé par RIBOT [253], ajoutant la précision du dosage pondéral du glycogène aux résultats moins fidèles de l'étude histo-chimique, employée par les auteurs précédents.

1. Azotémies aiguës par rétention.

Les travaux suivants ont porté sur le chien, chez lequel la ligature des deux uretères détermine une élévation rapide et importante de l'azotémie, entraînant la mort en trois à cinq jours.

Selon BERRY, RATHERY et BORDET [32] les modifications de la *glycémie libre* sont peu importantes, variables et capricieuses, et il leur a paru difficile d'en tirer des conclusions générales.

Par contre, CHARIELLO [77] considère que la glycémie s'élève dans les premiers jours d'une façon régulière et constante et qu'elle s'abaisse parfois légèrement à la phase terminale, la veille de la mort de l'animal.

Un coup d'œil jeté sur les résultats publiés par divers auteurs et sur ceux de deux expériences personnelles montre la réalité de cette hyperglycémie progressive. Nous avons groupé à la fin du tableau suivant trois observations dans lesquelles on observe une baisse brusque de la glycémie à la période terminale.

Référence	Technique	Avant l'intervention	Après l'intervention				
			1 ^{er} j.	2 ^e j.	3 ^e j.	4 ^e j.	5 ^e j.
B. R. B. (1)	lig. uretères	1,03	1,23	1,33	1,42		
BORDET (5)	—	1,43		1,61			
—	—	1,43		2,26			
—	—	1,18		1,37			
—	—	1,23	1,49	1,36	1,47		
J. B. (2)	—	—		0,95	1	1,73	
—	anast. uretéro-veineuse	1		1,39			1,81
Ch. (3) I	lig. uretères	0,89	1,18	1,57			
— II	—	1,14	1,21	1,46			
— III	—	0,96		1,39			
— IV	—	0,89		1,32			
R.-D.- (4) I	néphrectomie bilatérale	0,67	1,08				
— II	—	0,83	1,19	1,28	1,45		
B. R. B.	lig. uretères	1,33		1,07			
Ch. V	—	1,18	1,21	1,07			
Ch. VI	—	1,10	1,60	1,57	1,01		

(1) BERRY, RATHERY et BORDET [32].

(2) JUSTIN-BESANÇON [157].

(3) CHARIELLO [77].

(4) RUBENS-DUVAL, inédit.

(5) BORDET [46].

Dans les mêmes conditions BIERRY, RATHERY et BORDET ont observé l'élévation progressive de la *glycémie protéidique*, d'autant plus importante que la survie est plus longue. Mais ils n'ont observé que des élévations moyennes (1 gr. 12 à 2 gr. 07), bien inférieures à celles qu'ils ont signalées en clinique humaine. Cependant CHARIELLO insiste sur la diminution progressive du « sucre combiné ». Mais il a utilisé dans ses dosages non pas la méthode de BIERRY, mais celle de CONDORELLI, à laquelle BIERRY et RATHERY adressent d'importantes critiques

Enfin, RATHERY, GIBERT et Mlle LAURENT [249] ont observé la diminution progressive du taux du *glycogène hépatique et musculaire* au cours de l'urémie expérimentale du chien par ligature des uretères.

2. Azotémies par surcharge.

Ainsi que nous l'avons noté dans l'étude clinique, les modifications du métabolisme glucidique ne sont pas l'apanage des azotémies par rétention et s'observent également lorsqu'on élève artificiellement le taux de l'urée sanguine d'un animal, soit en lui injectant de l'urée ou des corps azotés uréogènes, soit en le soumettant à une désassimilation protéique exagérée par l'hyperthermie provoquée (ondes courtes, dinitrophénol).

LOISELEUR [194] a montré que l'injection intrapéritonéale de faibles doses d'urée présente une action hyperglycémiantе légère, susceptible de s'accroître pour des doses plus élevées.

Les acides aminés (glycocolle, alanine, acide glutamique) déterminent une hyperglycémie beaucoup plus marquée, selon FOLKE NORD [109-110], LUNDGAARD [196], LOISELEUR : la glycémie ne s'élève qu'au bout de trente à soixante minutes, présente son acmé au bout de deux à trois heures

(2 gr. 50 à 3 gr. environ), et se prolonge jusqu'à la quatrième heure.

C'est d'un processus analogue que relève sans doute l'hyperglycémie succédant à l'injection d'histamine (KATZNELBOGEN et ABRAMSON [161] ou de sels ammoniacaux (HAZARD et VAILLE [144], MIYAURA [215]).

L. BINET, LAUDAT et J. AUCLAIR [40] ont montré que l'hyperthermie provoquée détermine régulièrement une élévation de l'urée sanguine, puis, lorsque la température dépasse 40°, une ascension de l'azote résiduel. Cette azotémie persiste quelque temps encore, lorsque la température de l'animal redescend, après avoir cessé l'irradiation par les ondes courtes.

Or, cette élévation de l'azotémie s'accompagne constamment d'une hyperglycémie, souvent importante, atteignant et dépassant même 3 gr., s'atténuant rapidement dès qu'on cesse la chauffe. MORÉAS et CASIER [216], qui ont observé des faits identiques dans l'hyperthermie par le dinitrophénol, signalent de plus la diminution concomitante des réserves glycogéniques du foie et des muscles.

LAMBRET et DRIESSENS [171], dans une étude expérimentale de la maladie post-opératoire, ont de même remarqué que la poussée hyperglycémique, contemporaine de la phase de protéolyse, coïncide avec la mobilisation du glycogène hépatique.

3. Conclusions.

Les travaux récents sur cette question semblent donc assez concordants : ils signalent des modifications fréquentes du taux du sucre libre et du sucre protéidique, en général *hyperglycémie* et *hyperprotéidoglycémie*, ainsi que la *diminution des réserves glycogéniques*. Ils font ressortir que ces anomalies ne sont pas l'apanage des rétentions azotées mais

qu'on les observe dans les types d'azotémie les plus divers. Cependant, en dehors des études de MORÉAS et CASIER, de celles de LAMBRET et DRIESSENS concernant des azotémies extra-rénales, il semble que l'on n'ait guère fait le rapprochement entre les variations de la glycémie et celles des réserves glucidiques, pour tenter d'expliquer ces troubles du métabolisme sucré.

B. CONTRIBUTION PERSONNELLE A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE CE PROBLÈME.

Afin d'élucider le problème pathogénique des modifications du métabolisme glucidique au cours de l'urémie, nous avons repris, dans le laboratoire du Professeur Maurice VILLARET, l'étude expérimentale de cette question.

1. *Technique expérimentale.*

Nous avons porté nos recherches sur le lapin, chez lequel nous avons déterminé une azotémie importante et rapide par ligature des uretères. Nos animaux furent sacrifiés par saignée vingt-quatre ou quarante-huit heures après le début de l'expérience. Nous avons pu ainsi déterminer d'une façon simultanée le taux de l'urée, du sucre libre et du sucre protéidique du plasma, doser le glycogène dans le foie et les muscles.

Dans ces conditions, l'urée sanguine, dont le taux normal en période digestive s'établit entre 0 gr. 40 et 0 gr. 60, s'élève de 1 gr. 75 à 2 gr. 50 au bout de vingt-quatre heures et atteint 3 gr. 50 à 5 gr. vers la quarante-huitième heure. L'azote résiduel et l'azote polypeptidique s'élèvent dans des proportions également considérables.

N ^o		Urée	Azote résiduel
55	témoin	0,57	0,150
51	24 h. après lig. des uretères	2,50	0,250
30	48 h. — — —	3,97	0,218

N ^o		Urée	Azote polypeptidique
60 b	témoin	0,36	0,106
63	24 h. après lig. des uretères	2,30	0,210
64	48 h. — — —	4,12	0,403

L'appréciation des modifications du métabolisme glucidique chez le lapin doit être très prudente car nous avons observé que la glycémie de cet animal est extrêmement instable et que des variations très rapides et très importantes du taux du sucre du sang et des réserves glucidiques peuvent être déterminées par certains états physiologiques. Aussi nous sommes-nous astreints à étudier nos animaux dans des conditions expérimentales identiques :

a) En premier lieu, nous avons évité l'hyperglycémie, que déterminent les mouvements violents d'un animal qui se débat, en sacrifiant les lapins sous-anesthésie générale obtenue par l'injection intraveineuse d'acide allylisopropyl-barbiturique à la dose de 0 gr. 05 par kilogramme. De même que les autres barbituriques utilisés pour l'anesthésie par voie endoveineuse, ce corps semble sans action sur la glycémie (ABRAMI, Mme BERTRAND-FONTAINE, HESSE et LAURENT [2], HORN [150]). Nous avons également utilisé cette anesthésie pour opérer nos animaux (ligature des uretères).

b) D'autre part, nous avons évité une cause d'erreur inverse en sacrifiant nos lapins en période digestive. Nous tenons à justifier cette pratique, apparemment paradoxale dans l'étude de la glycémie, en faisant remarquer que, chez cet animal qui ne cesse de ronger sa nourriture, la période digestive constitue l'état physiologique habituel et que le

jeûne, même de courte durée, vient introduire un trouble nutritif important. On peut s'en faire une idée par les tableaux ci-dessous montrant qu'un jeûne de vingt-quatre heures détermine d'une part, un abaissement notable de la glycémie et une élévation du sucre protéidique et d'autre part, une diminution importante du glycogène hépatique.

	N ^o	Sucre libre	Sucre protéidique
Lapins sacrifiés en période digestive..	7	1,17	1,05
	57	1,45	
Lapins sacrifiés après un jeûne de 24 heures	5 b	0,78	
	33	0,93	
Lapins sacrifiés après un jeûne de 48 heures	42	0,99	2,39
	43	0,66	2,90

	N ^o	Glycogène hépatique	Glycogène musculaire
Lapins sacrifiés en période digestive..	7	3,50	
	60 b	12,97	1,29
	70	8,65	
	71	5,60	
	5 b	2,40	
Lapins sacrifiés après un jeûne de 24 heures	6 b	3	
	33	3,35	
	61 b	7,45	1,47

Aussi nous nous sommes mis à l'abri de cette cause d'erreur en laissant aux lapins en expérience leur nourriture habituelle ; nous nous sommes assuré que ces animaux continuaient à s'alimenter et nous avons vérifié à l'autopsie que l'estomac contenait des débris alimentaires.

Dans ces conditions expérimentales, on peut admettre que les chiffres ci-dessous donnent le taux normal, en période digestive, des divers éléments étudiés :

— urée sanguine	0,40 à 0,60	‰ de plasma
— sucre libre	1,20 à 1,40	—
— sucre protéidique	1 à 1,50	—
— glycogène hépatique	12 à 3,50	% de foie frais
— glycogène musculaire	1,20 à 1,50	% de muscle frais

A l'état normal, le taux du glycogène hépatique est donc très variable, mais nous ne l'avons jamais observé inférieur à 3,50 %. Il est vraisemblable que l'âge, l'alimentation antérieure et sans doute d'autres facteurs encore expliquent ces différences. C'est là un point important à souligner car nous pensons qu'il est fondamental dans l'interprétation des variations de la glycémie du lapin azotémique.

2. Variations du sucre libre.

L'examen du tableau ci-dessous, qui condense les variations du taux du sucre libre et du sucre protéidique de 17 lapins sacrifiés vingt-quatre ou quarante-huit heures après ligature des deux uretères, montre que l'état de la glycémie libre est très variable. En effet, le taux du sucre libre est :

- 4 fois *au-dessus* de la normale.
- 5 fois *normal*.
- 8 fois *au-dessous* de la normale.

D'un examen superficiel on pourrait donc conclure que la glycémie peut parfois ne présenter aucune modification, qu'elle peut indifféremment s'élever ou s'abaisser.

Cependant on doit tenir compte que :

— sur 9 animaux sacrifiés à la vingt-quatrième heure, on relève :

3 glycémies élevées	2,20 à 1,75
4 glycémies normales	1,35 à 1,26
2 glycémies basses	1,05 et 0,99

— alors que sur 8 animaux sacrifiés à la quarante-huitième heure, on relève :

1 glycémie élevée	1,81
1 glycémie normale	1, 3
6 glycémies basses	1,06 à 0,82

Ainsi, d'une façon générale, au début de l'intoxication urémique et pour des azotémies oscillant entre 1 gr. 75 et 2 gr. 75, on observe une glycémie normale ou augmentée, alors qu'à une période plus avancée et pour des azotémies de l'ordre de 4 à 5 gr. la glycémie reste plutôt au-dessous de la normale.

	N ^o	Urée	Sucre libre	Sucre protéidique
Animaux sacrifiés à la 24 ^e heure	4	2,15	2,20	
	5	1,75	1,79	
	6	1,90	1,75	
	60	1,87	1,35	1,77
	32	2,75	1,28	2,02
	63	2,30	1,27	1,63
	1	2,50	1,26	2,55
	30	2,62	1,05	
	62	—	0,99	3,30
Animaux sacrifiés à la 48 ^e heure	64	4,12	1,81	1,73
	2 b	4,98	1,23	
	40	4,40	1,06	3,05
	4 b	3,90	1,05	
	52	2,37	1,04	2,37
	1 b	4,60	1,01	
	30	3,95	0,97	
	41	3,80	0,82	2,75

Nous pensons pouvoir en conclure que le taux du sucre libre s'élève dès les premières heures de l'intoxication azotée, mais que cette hyperglycémie précoce n'est que transitoire et bientôt suivie du retour de la glycémie à son niveau normal et souvent même d'un fléchissement plus profond.

On nous objectera sans doute certaines discordances : ainsi le lapin n^o 30, qui présente à la vingt-quatrième heure, une glycémie plutôt basse (1 gr. 05), pour une azotémie de 2 gr. 62, en regard du lapin n^o 64 qui, sacrifié à la quarante-huitième heure, présente une hyperglycémie très nette (1 gr. 81) malgré une azotémie très élevée (4 gr. 12). Cependant nous ne pensons pas que ces deux exemples constituent une exception à la règle que nous venons

d'énoncer, car il n'existe qu'une *relation apparente et non absolue* entre les variations de la glycémie et d'autre part la durée ou l'intensité de l'intoxication azotée. Nous démontrerons en effet, que la durée de la phase d'hyperglycémie initiale est fonction de l'importance des réserves glycogéniques.

N° d'ordre	Durée de l'expérience	Azotémie	Glycémie	Glycogène hépatique	Glycogène musculaire
60 <i>b</i>	témoin	0,36	1,41	12,97	1,29
7	témoin	0,60	1,17	3,50	
33	témoin		0,93	3,35	
4	24 h.	2,15	2,20	1,30	
64	48 h.	4,12	1,81	1,26	0,45
6	24 h.	1,90	1,75	1,20	
3	48 h.		1,55	1,25	
32	24 h.	2,75	1,28	0,66	
63	24 h.	2,30	1,27	traces	0,43
2 <i>b</i>	48 h.	4,98	1,23	0,60	
4 <i>b</i>	48 h.	3,90	1,05	0,90	
1 <i>b</i>	48 h.	4,60	1,01	0,54	
30	48 h.	3,95	0,97	0,77	

3. Variations du suc protéidique.

Au cours de l'azotémie expérimentale du lapin, on observe de façon régulière une élévation nette de la protéidoglycémie : elle atteint environ 2 gr. chez les animaux sacrifiés quarante-huit heures après la ligature des uretères.

Cependant là encore l'étude attentive du tableau ci-joint montre qu'il n'y a pas de proportionnalité absolue entre la durée de l'intoxication et l'élévation de la protéidoglycémie (cf. lapins, nos 62, 30 et 64). En revanche, il est remarquable que les protéidoglycémies les plus élevées coïncident habituellement avec les plus basses valeurs du sucre libre.

On peut donc considérer qu'au cours de l'azotémie aiguë expérimentale du lapin le *suc protéidique s'élève d'une façon*

progressive, surtout à une période avancée, lorsque la glycémie libre s'abaisse au-dessous de sa valeur normale.

4. *Variations des réserves glucidiques.*

Nous avons toujours observé une diminution importante des réserves glycogéniques, portant à la fois sur le glycogène du foie et sur le glycogène musculaire. Chez les lapins sacrifiés vingt-quatre ou quarante-huit heures après ligature des uretères, le taux du glycogène hépatique est toujours inférieur à 1,50 % alors que le taux normal (en moyenne 5 à 8%) ne semble pas descendre au-dessous de 3%.

De même le taux de glycogène musculaire s'abaisse aux environs de 0,50 % alors que le taux normal semble être de 1,30 %.

Cette diminution des réserves glycogéniques est vraiment remarquable par son importance et sa rapidité et il faut surtout souligner l'abaissement du taux du glycogène musculaire, pourtant si stable dans la plupart des états physiologiques ou pathologiques.

5. *Interprétation des variations de la glycémie libre.*

L'étude couplée des variations de la glycémie et des réserves glycogéniques nous permet de démontrer que non seulement l'hyperglycémie est due à la mobilisation des réserves glucidiques, mais que son importance comme sa durée est fonction de leur abondance avant le début de l'expérience.

Nous avons en effet signalé déjà qu'il n'existe qu'un rapport très relatif entre l'importance des troubles du métabolisme glucidique et le degré de la rétention azotée ou la durée de l'intoxication urémique. S'il est vrai que les plus faibles glycémies libres et que les spoliations glycogéniques les plus accusées s'observent à une phase tardive alors que l'azotémie atteint des taux élevés, il existe cependant de

grandes variations individuelles. Parmi les lapins en urémie expérimentale, sacrifiés au bout de vingt-quatre heures et présentant des taux d'urée sanguine analogues, certains ont une glycémie normale alors que d'autres présentent une hyperglycémie manifeste ; certains ont des réserves glycogéniques encore importantes alors que d'autres ne présentent que des traces indosables. Des discordances analogues s'observent chez les lapins sacrifiés à la quarante-huitième heure.

Par contre, il semble que le taux du sucre libre dépende étroitement de l'état des réserves glucidiques, particulièrement de la teneur du foie en glycogène. Lorsqu'on observe une hyperglycémie manifeste, quel que soit le degré de l'azotémie et la durée de l'intoxication, le taux du glycogène hépatique est toujours supérieur à 1 gr. %, oscillant entre 1,30 et 1,20. Au contraire, les glycémies normales ou faibles coïncident toujours avec une diminution profonde du taux du glycogène hépatique : il s'effondre aux environs de 0,60 en moyenne ; parfois on n'en décèle que des traces indosables.

Ceci explique les caractères si particuliers de la courbe glycémique au cours de l'urémie aiguë expérimentale.

Dans un premier stade la mobilisation des réserves glycogéniques du foie et des muscles détermine une hyperglycémie qui se maintient tant que les réserves glucidiques sont suffisantes pour soutenir cette charge glycémique élevée.

Dans un second stade les réserves glycogéniques sont épuisées, cette hyperglycémie ne peut se maintenir, le taux du sucre du sang retombe à son niveau habituel et souvent même fléchit au-dessous.

On comprend ainsi que plus les réserves glycogéniques étaient abondantes avant le début de l'expérience, plus l'hyperglycémie initiale sera durable. Les différences individuelles considérables, que nous avons observées chez les animaux témoins, expliquent que chez certains cette hyperglycémie persiste encore au bout de quarante-huit

heures, alors que d'autres présentent une glycémie basse dès la vingt-quatrième heure.

6. *Interprétation des variations de la glycémie protéidique.*

La pathogénie, que nous venons d'exposer, des variations de la glycémie libre permet de donner une explication satisfaisante de l'élévation du sucre protéidique au cours de l'urémie.

On sait en effet que les réserves glycogéniques ne constituent pas l'unique source du glucose nécessaire aux besoins énergétiques de l'organisme. BIERRY et RATHERY ont insisté sur l'importance des réserves protéido-glucidiques que renferment les divers tissus et dont le sucre protéidique du plasma représente la forme circulante ; ils considèrent « que le sucre protéidique joue un rôle important dans la recharge du sang en sucre » et que « ce rôle est sans doute accru quand le glycogène fait défaut dans le foie ».

Or ce que nous savons des modifications du métabolisme glucidique au cours de l'urémie, indique que les besoins de l'organisme en glucose sont considérables et que les réserves de glycogène sont rapidement insuffisantes. Il est donc vraisemblable que les réserves protéido-glucidiques tissulaires puissent suppléer à l'insuffisance du glycogène hépatique, en tant que véritables « réserves de seconde zone ».

L'élévation de la glycémie protéidique traduit donc l'utilisation des réserves protéido-glucidiques tissulaires, au même titre de l'hyperglycémie témoigne de la mobilisation des réserves glycogéniques.

L'utilisation de ces « réserves glucidiques de seconde zone » commence dès les premières heures de l'intoxication urémique, puisque déjà l'on observe une augmentation légère de la protéidoglycémie, mais elle devient surtout intense lorsque les réserves glycogéniques sont épuisées. On

remarque en effet que les taux les plus élevés de sucre protéidique coïncident avec les glycémies les plus faibles.

Voici les glycémies protéidiques les moins élevées que nous avons observées :

No	Urée	Sucre libre	Sucre protéidique
63	2,30	1,27	1,63
64	2,30	1,87	1,73
60	1,87	1,35	1,77
<i>moyenne</i>		1,47	1,71

en regard des hyperprotéidoglycémies les plus élevées :

No	Urée	Sucre libre	Sucre protéidique
41	3,80	0,82	2,75
40	4,40	1,06	3,05
62		0,99	3,30
<i>moyenne</i>		0,96	3,03

Il est vraisemblable que le processus de mobilisation des réserves protéidoglucidiques est commandé par les mêmes incitations nerveuses ou hormonales qui commandent la glycogénolyse et que nous envisagerons plus loin. BERRY et RATHERY en effet ont remarqué que le sucre protéidique peut être influencé par les hormones qui interviennent dans la glyco-régulation.

Mais il est également possible que l'hyperprotéidoglycémie si considérable de la période terminale des azotémies aiguës ou chroniques puisse relever en partie de deux autres facteurs : l'exagération de la protéidolyse et l'insuffisance de la glycogénie hépatique.

Nous avons déjà rappelé que LOEPER, SOULIÉ et LESURE faisaient jouer un rôle de premier plan à la rétention des diastases protéolytiques et à l'exagération du processus normal de protéolyse au cours de l'insuffisance rénale. Sans doute la libération des groupements glucidiques des albumines, attaquées par ce processus excessif de protéolyse globale, vient-elle s'ajouter à la mobilisation élective

des complexes protéo-glucidiques et augmenter ainsi le taux du sucre protéidique du sang.

D'autre part, à l'état normal, le foie contrôle le taux du sucre protéidique, car il peut le transformer en glucose ou en glycogène. Et il semble qu'il en soit de même au début de l'intoxication urémique, le foie utilisant une partie du sucre protéidique en excès pour reconstituer ses réserves ou maintenir le niveau de la glycémie. Il n'en est plus de même à la période terminale lorsque, en raison des progrès de l'intoxication, le foie ne peut plus transformer le sucre protéidique : celui-ci s'accumule alors dans le sang.

Cette insuffisance hépatique terminale explique donc à la fois l'élévation de la protéidoglycémie et le fléchissement de la glycémie libre, puisque, pour des besoins énergétiques considérables, les réserves glycogéniques sont épuisées et le sucre protéidique ne peut être utilisé.

7. Conclusions.

Dans l'ensemble, les résultats de notre expérimentation personnelle sur le lapin concordent avec les observations antérieures. Elle permettent d'établir avec certitude l'existence d'une activité très intense du métabolisme glucidique, au cours des azotémies aiguës, caractérisée par l'utilisation de toutes les réserves glucidiques, dont l'hyperglycémie libre et protéidique sont le reflet humoral.

Au cours des azotémies temporaires (par injection de corps azotés, par hyperthermie provoquée) ces modifications du métabolisme glucidique disparaissent lorsque l'équilibre azoté est rétabli.

Au cours des azotémies définitives (par ligature des uretères ou néphrectomie bilatérale), si l'on observe chez le lapin comme chez le chien l'élévation de la protéidoglycémie et la diminution des réserves glycogéniques, l'évolution de la glycémie libre est quelque peu différente chez

ces deux animaux. *Chez le lapin l'hyperglycémie est éphémère* et bientôt suivie d'une dépression du taux du sucre du sang ; *chez le chien l'hyperglycémie est plus durable* et persiste souvent jusqu'à la mort de l'animal.

Nous pensons que cette différence s'explique par le fait que les réserves glycogéniques et les modalités de leur utilisation ne sont sans doute pas identiques chez ces deux animaux au régime alimentaire si différent, l'un herbivore, l'autre carnivore. En réalité, l'évolution de la glycémie est analogue : elle est seulement plus rapide et plus heurtée chez le lapin, alors qu'elle est plus lente et plus régulière chez le chien.

Cette différence entre la réaction du chien et celle du lapin doit inciter à la plus grande prudence dans l'application de ces notions expérimentales à l'interprétation des troubles du métabolisme glucidique observé en clinique humaine ; en particulier ces observations recueillies à la faveur d'azotémies aiguës expérimentales ne sauraient s'appliquer exactement aux azotémies des néphrites chroniques où l'intervention de processus régulateurs vient modifier l'aspect de la réaction.

En résumé, l'intoxication azotée semble déclencher une activité toute particulière du métabolisme glucidique dans laquelle le foie paraît prendre une place éminente : n'est-ce pas le foie qui transforme en glucose ses réserves glycogéniques et les réserves protéidoglucidiques tissulaires qui lui parviennent sous forme de sucre protéidique ?

CHAPITRE SECOND

Les fonctions hépatiques au cours des azotémies.

L'étude des fonctions hépatiques constitue le point fondamental de l'analyse des mécanismes antitoxiques humoraux, en raison de la part considérable que prend le foie dans les processus antitoxiques en général et dans les modifications du métabolisme glucidique au cours des azotémies.

Le problème du retentissement hépatique de l'insuffisance rénale a préoccupé depuis longtemps les cliniciens et les physiologistes.

Les premières recherches, d'ordre clinique, sont dues à HANOT, qui avait été frappé de la fréquence de l'hépatomégalie chez les brightiques et qui en avait remarqué les variations, parallèles à celles de la diurèse. HANOT [41] et son élève GAUME [117] pensaient que cette hypertrophie hépatique était en relation avec la suractivité de la fonction antitoxique du foie et qu'elle traduisait l'effort fait par cet organe pour suppléer à l'insuffisance des reins. En réalité, les observations présentées à l'appui de cette hypothèse, semblent devoir être aujourd'hui interprétées différemment : elles concernent en effet des brightiques avec hypertrophie cardiaque ; aussi cette hépatomégalie régressive en phase polyurique paraît plutôt traduire le retentissement hépatique de la défaillance cardiaque au cours des hypertensions brightiques.

L'étude anatomo-pathologique du foie brightique, commencée par HANOT et GAUME, fut reprise par GOUGET [134], par LÉON BERNARD et LÆDERICH [28-29 et 169], puis par RIBOT [253]. En ne se contentant pas de décrire les modifications morphologiques du foie, mais en précisant les variations de la teneur en glycogène, LÆDERICH a ouvert la voie aux *recherches physiologiques* sur les fonctions hépatiques au cours de l'urémie, dans le sillage des découvertes de ROGER [260] sur les fonctions antitoxiques du foie.

Les travaux de BRODIN [50], puis ceux de CHABANIER et CASTRO GALHARDO [67] ne manquèrent pas de souligner la part de l'insuffisance hépatique dans l'élévation de l'azote résiduel au cours des néphrites chroniques et dans le déterminisme des accidents toxiques de l'insuffisance rénale. Inversement, les récents travaux de P. DUVAL [95-97] et de son école, sur l'azotémie post-opératoire, ont insisté sur le rôle de la fonction antitoxique du foie au cours des processus d'hyperprotidolyse.

* * *

Après avoir précisé les *modifications anatomiques du foie*, nous rechercherons les *manifestations de l'activité antitoxique* de cet organe au cours des azotémies, puis nous en préciserons le *mécanisme physiologique*.

I. --- Modifications anatomiques du foie au cours des azotémies.

L'étude anatomo-pathologique du foie au cours de l'urémie ne peut être fructueuse que sur des pièces obtenues par l'expérimentation chez l'animal.

Les lésions hépatiques observées sur les pièces d'autopsie prélevées sur le cadavre d'un malade mort d'urémie, peuvent dépendre non seulement de l'intoxication azotée,

mais aussi des troubles circulatoires de la phase agonique ou d'une infection terminale. Aussi leur interprétation s'embarrasse de causes d'erreurs importantes. Enfin le délai légal de vingt-quatre heures rend impossible l'observation de lésions cytologiques fines et la recherche de certaines réactions histo-chimiques. Et c'est pourtant là un point fondamental sur lequel doivent porter les recherches : ce ne sont pas en effet par des *lésions*, mais bien plutôt par des modifications de la vascularisation et de la structure nucléaire ou cytoplasmique que se traduisent les réactions hépatiques à l'intoxication azotée, qui font l'objet de nos recherches.

Nous avons repris l'étude des modifications anatomiques du foie au cours de l'urémie aiguë expérimentale du lapin, chez des animaux sacrifiés vingt-quatre à quarante-huit heures après ligature des deux uretères : nos observations concordent dans l'ensemble avec celles de LÉON BERNARD et LAEDERICH et celles de RIBOT.

A. MODIFICATIONS DU FOIE AU COURS DES AZOTÉMIES AIGUES EXPÉRIMENTALES.

Etude macroscopique.

Lorsque l'on fait l'autopsie d'un lapin sacrifié en état d'urémie aiguë, on observe souvent, à l'ouverture de l'abdomen, quelques centimètres cubes d'une sérosité plus ou moins hémorragique dans la cavité péritonéale ; mais surtout on est frappé par la *congestion du foie*, qui semble volumineux et dont la teinte est d'un rouge-violacé sombre ; à la coupe la surface de section saigne abondamment. *Cette congestion affecte également le système porte* : les branches d'origine et le tronc de la veine porte sont élargis et dilatés. La muqueuse intestinale présente une hyperémie discrète.

Les reins, dont les uretères sont liés, sont doublés de volume, très congestionnés, présentant des suffusions hémorragiques sous-capsulaires ; ils occupent une atmosphère cellulo-graisseuse distendue par un œdème important.

Par, ailleurs, on n'observe aucune autre lésion notable, en particulier les cavités cardiaques ne sont pas dilatées, les poumons sont normaux ; ces caractères négatifs permettent de rattacher la congestion élective du territoire hépato-portal à un processus vaso-moteur autonome, indépendant du fonctionnement du cœur.

Etude microscopique.

A. — *Les modifications architecturales du foie* sont sous la dépendance de la congestion vasculaire. Cette congestion apparaît d'une façon très précoce et s'observe déjà six heures après le début de l'expérience (LAEDERICH) ; son intensité présente des degrés divers et semble s'accroître avec la durée de l'intoxication.

Dans un stade initial de congestion légère, veine porte et veine centro-lobulaire sont dilatées et l'architecture du lobule apparaît plus nettement que chez l'animal normal en raison de l'écartement des travées hépatiques par les capillaires.

Dans un stade plus accusé, les capillaires distendus à l'extrême, surtout dans la région centro-lobulaire, compriment les travées hépatiques dont les cellules sont amincies ; parfois on observe une véritable dislocation trabéculaire par infiltration hémorragique interstitielle.

B. — *Les modifications cytologiques* sont variables suivant la durée de l'intoxication et suivant la région du lobule hépatique considérée.

Chez les animaux témoins la majorité du lobule hépatique

est formée de cellules volumineuses, assez claires, présentant un large réticulum cytoplasmique semé de granulations espacées et dont les mailles sont occupées par de larges flaques de glycogène ; elles sont en général pourvues d'un seul noyau centré d'un nucléole. Cependant à la périphérie du lobule et au contact de l'espace porte, on observe des nids de cellules au protoplasme plus sombre et plus compact, souvent pourvues d'un double noyau : ce sont de véritables zones germinatives des cellules hépatiques.

Chez les animaux soumis à une urémie aiguë nous avons observé trois sortes de modifications cytologiques :

- a) dans la région périportale des images de multiplication et d'irritation cellulaire ;
- b) dans l'ensemble du lobule des modifications cytoplasmiques en rapport avec la disparition des réserves glycogéniques ;
- c) des lésions dégénératives, coexistant avec les troubles circulatoires, prédominant dans la région centrolobulaire.

a) *Dans la région périportale*, alors que le processus de multiplication cellulaire est, à l'état normal, limité à un îlot de cellules, dès les premières heures de l'urémie, on observe une *diffusion considérable des divisions cellulaires*. Sur six ou sept rangs, les cellules de la région périportale présentent des caractères hyperplasiques manifestes, marqués par l'hypertrophie du cytoplasme, qui devient parfois légèrement basophile, et par des modifications nucléaires : les cellules bi-nucléées sont très nombreuses ; parfois on observe trois ou quatre noyaux dans une même masse cytoplasmique ; les noyaux sont souvent hypertrophiés et pourvus de nucléoles volumineux ; les karyokinèses sont exceptionnelles. Ces caractères hyperplasiques et irritatifs

semblent traduire une multiplication cellulaire hâtive par division directe.

b) *Dans la plus grande partie du lobule hépatique* on observe des modifications importantes de la structure cellulaire. Alors que, à l'état normal, les travées hépatiques sont formées de cellules volumineuses, claires, largement réticulées et contenant du glycogène en abondance, au cours de l'urémie les cellules paraissent plus sombres et présentent une texture grenue plus serrée ; *le glycogène ne peut y être décelé* ; le noyau, en général unique, est pâle et pauvre en chromatine.

c) *Dans la région centrolobulaire*, des lésions cellulaires dégénératives s'associent à une congestion considérable des capillaires radiés. Ces lésions peuvent d'ailleurs diffuser dans la plus grande partie du lobule lorsque la congestion est très intense : entre les capillaires dilatés, les travées cellulaires sont amincies, parfois disloquées et fragmentées ; les cellules sont à la fois ratatinées et étirées ; le cytoplasme est condensé, ne présente plus aucune texture fine et devient fortement acidophile ; le noyau devient pycnotique ; le glycogène a totalement disparu.

Ainsi les modifications cytologiques observées au cours de l'urémie relèvent de trois processus distincts :

- *processus d'hyperplasie et de multiplication cellulaire* dans les premières assises périportales,
- *processus de mobilisation du glycogène* frappant successivement les assises périphériques, intermédiaires, puis centro-lobulaires,
- *processus dégénératif, observés en même temps que des troubles circulatoires* (congestion vasculaire, débutant dans la région centro-lobulaire et diffusant, par la suite, au reste du lobule) et vraisemblablement, en partie au moins, sous la dépendance de ceux-ci.



Ces trois ordres de modifications cytologiques s'associent de façon variable pour réaliser des images histologiques différentes du lobule hépatique : on peut les diviser en trois groupes :

1° *Dans un premier cas* la congestion est peu accusée et le glycogène a disparu seulement à la périphérie du lobule. Les assises périphériques sont formées de cellules foncées, d'une structure finement grenue et dépourvues de glycogène ; les cellules centro-lobulaires, légèrement comprimées par une congestion discrète, paraissent plus volumineuses et plus claires, présentent une structure largement réticulée et contiennent du glycogène.

2° *Le deuxième type* ne diffère du précédent que par une congestion vasculaire plus accusée, déterminant des lésions dégénératives centro-lobulaires : le lobule présente alors un aspect en cocarde, avec :

- une zone périphérique de cellules sombres et grenues dépourvues de glycogène ;
- une zone moyenne de cellules claires, largement réticulées et contenant de grosses flaqes de glycogène ;
- une zone centrale, formée de travées comprimées par les capillaires distendus : les cellules sont comme ratatinées ; leur cytoplasme est homogène et fortement acidophile.

3° *Le troisième type* est caractérisé par la disparition totale du glycogène hépatique : toutes les cellules ont les mêmes caractères cytologiques. Il peut s'observer avec des intensités différentes de congestion.

C. — *Les modifications du chondriome* peuvent donner des renseignements intéressants sur le degré d'activité

fonctionnelle des différentes régions du lobule hépatique.

Les recherches de NOEL [222-223] établissent en effet, que les différentes assises cellulaires ne présentent pas les mêmes caractères mitochondriaux : les cellules de la région périportale, chargées de volumineux plastes, paraissent en activité fonctionnelle permanente ; les cellules de la région centro-lobulaire, pourvues de fins chondriocontes, semblent en état de repos permanent ; la région moyenne est formée de cellules dont l'activité fonctionnelle est intermittente.

Au cours de divers états pathologiques, on observe la transformation des chondriocontes en plastes dans les cellules centro-lobulaires, qui entrent alors en activité fonctionnelle, et qui peuvent être considérées comme constituant une véritable « zone de réserve ».

D'après quelques recherches personnelles, il semble en être ainsi également dans les premières heures des azotémies aiguës : c'est donc un test supplémentaire de la suractivité fonctionnelle du foie au cours des azotémies.

D. — *L'infiltration graisseuse* des cellules hépatiques est exceptionnellement observée chez les animaux sacrifiés vingt-quatre à quarante-huit heures après ligature des uretères. Elle est habituelle par contre, dans les azotémies aiguës ou subaiguës. Nous envisagerons plus loin dans son ensemble le problème de l'infiltration graisseuse du foie au cours des azotémies.

*
* *
*

Il nous paraît intéressant de rapprocher ces modifications hépatiques, déterminées exclusivement par l'azotémie, des lésions observées par CORNIL et VAGUE au cours de diverses hépato-néphrites infectieuses ou toxiques expérimentales.

Ils schématisent leur description en deux types :

Le type hyperplasique est caractérisé par une congestion vasculaire diffuse, pouvant déterminer des raptus hémorra-

giques ; par l'hypertrophie et la multiplication des cellules de la zone périportale ; par une réaction kupfférienne aux deux pôles du lobule, accompagnée d'une infiltration des espaces de Kiernan par des polynucléaires neutrophiles.

Le type dégénératif peut s'observer d'emblée ou se greffer sur une réaction hépatique de type hyperplasique : il est caractérisé par l'infiltration graisseuse des cellules de la zone périphérique et de la zone intermédiaire du lobule, par des lésions dégénératives et nécrotiques frappant les cellules centro-lobulaires.

B. MODIFICATIONS DU FOIE

AU COURS DES AZOTÉMIES LENTES EXPÉRIMENTALES.

Par toute une série d'altérations rénales variées (ligature d'un uretère, injection de paraffine dans les bassinets, cauterisations des reins), ayant vraisemblablement déterminé une azotémie légère, compatible avec la vie, LAEDERICH a pu déterminer des modifications hépatiques très différentes de celles que l'on observe au cours de l'urémie aiguë.

L'hypertrophie du foie est fréquente, parfois considérable ; elle n'est due ni à la congestion ni à la sclérose, mais à une augmentation de volume des cellules hépatiques.

Les cellules hépatiques sont volumineuses et ont un « aspect clair » très particulier, dû à la raréfaction des granulations cytoplasmiques, correspondant à une surcharge glycogénique importante.

L'endothélium des capillaires et le réseau kupfférien sont épaissis, parfois soulignés de fibrilles collagènes ; dans quelques cas se dessine une sclérose bi-veineuse discrète.

En résumé, les azotémies lentes semblent déterminer des modifications hyperplasiques du foie (hypertrophie et surcharge glycogénique) qui semblent témoigner de sa suractivité fonctionnelle.

II. — Manifestations de la fonction antitoxique du foie.

La fonction antitoxique du foie est assurée par un double mécanisme : l'arrêt des substances toxiques qui s'accumulent dans le parenchyme hépatique, puis leur destruction, leur neutralisation ou leur transformation en corps dépourvus de toxicité si bien que l'exercice de cette fonction « protège » l'organisme contre certains poisons.

A. — LA FONCTION D'ARRÊT DU FOIE constitue le processus élémentaire primordial de l'activité antitoxique de cet organe et peut être mis en évidence lorsque l'on peut prouver l'accumulation des substances toxiques dans le foie.

C'est ainsi que RIBOT [253] a recherché si l'urée s'accumule dans le parenchyme hépatique au cours des azotémies : il ressort, des dosages comparatifs qu'il a publiés, que le taux de l'urée est sensiblement le même dans le foie, dans les muscles et dans le sang. On pouvait d'ailleurs prévoir que cette substance extrêmement diffusible ne saurait s'accumuler dans le foie.

Ce n'est d'ailleurs pas sur l'urée que, logiquement, doit intervenir la fonction d'arrêt du foie, mais sur les substances intermédiaires de la dégradation protéique. Ces corps sont en effet beaucoup plus toxiques, alors que l'urée, formée à leurs dépens par le foie, est beaucoup moins nocive. Malheureusement le dosage de ces substances complexes, soit isolément (acides aminés et polypeptides), soit en bloc, est obtenu par différence et non par une réaction spécifique. C'est pourquoi il se heurte à des causes d'erreur importantes lorsqu'il est pratiqué sur la pulpe hépatique.

Cependant BAYLAC [17] a pu démontrer indirectement l'accumulation des substances toxiques dans le foie. En comparant la toxicité des extraits glycerinés de différents

organes prélevés sur un chien normal et sur un chien rendu azotémique par double néphrectomie, il remarque que la toxicité du foie s'est accrue d'un tiers au cours de l'urémie, alors que la toxicité des autres tissus ne s'est pas modifiée.

B. — L'ÉTAPE CHIMIQUE de la fonction antitoxique du foie succède au processus mécanique d'arrêt des substances toxiques. Elle consiste, suivant les cas, dans la destruction des poisons, leur neutralisation ou leur transformation en corps moins toxiques.

Nous avons vu quels étaient *en amont du foie* les caractères de l'intoxication urémique : intoxication complexe dépendant non seulement de la rétention uréique mais encore de l'exagération du processus de protéolyse et de la résorption de corps toxiques d'origine intestinale.

1. *L'exagération du processus protéolytique* donne lieu à la formation de quantités considérables de polypeptides et d'acides aminés ; à la vérité ces substances ne diffèrent en rien de celles qui composent la polypeptidémie ou l'aminocidémie physiologique. Alors que ces corps sont tolérés au taux normal, ils donnent lieu à des accidents toxiques lorsqu'ils deviennent surabondants. A ces substances nocives le foie oppose le jeu de sa fonction uréogénique normale ; dans ce cas particulier, sa fonction antitoxique se traduit par l'exaltation de l'uréopoièse.

Si l'on admet l'exagération du processus de protéolyse au cours de l'urémie, on doit convenir que le maintien du taux normal de la polypeptidémie ou de l'azote résiduel traduit l'exagération de la fonction uréogénique du foie, c'est-à-dire l'intervention d'un processus antitoxique. Par contre l'élévation de la polypeptidémie ou de l'azote résiduel souligne une insuffisance hépatique et le fléchissement des réactions défensives.

La réalité d'une exaltation de la fonction uréopoiétique du foie au cours des azotémies a été bien mise en évidence par de belles expériences, dues à CERQUA [66]. Après ligature des deux uretères, on observe que *l'amino-acidémie descend au-dessous de la normale* pendant les vingt-quatre premières heures, après quoi elle se relève, dépasse le taux normal et atteint son maximum au moment de la mort de l'animal. Si, aussitôt après avoir lié les uretères, on élève artificiellement le taux de l'amino-acidémie par l'injection intraveineuse d'alanine ou de glycocolle, on observe cependant une baisse progressive du taux de l'azote aminé : il retombe au chiffre initial au bout d'une heure environ, et parfois même au-dessous ; vingt-quatre heures environ plus tard, avec les progrès de l'intoxication, le taux de l'amino-acidémie se relève et devient excessif. Par contre si cette injection d'acide aminé est faite après la vingt-quatrième heure, le taux de l'amino-acidémie s'élève sans présenter l'abaissement habituel. Nous avons ici la succession de deux phases d'exaltation puis d'inhibition fonctionnelle : pendant la première, l'exagération du processus d'uréogénèse, malgré une surcharge artificielle en amino-acides, détermine une diminution de l'amino-acidémie ; au cours de la seconde, l'insuffisance hépatique ne peut freiner l'élévation progressive du taux des acides aminés.

En clinique, les travaux de Pierre DUVAL et de son école ont également insisté sur l'exaltation du processus d'uréogénèse au cours de l'azotémie post-opératoire, qui semble déterminée par l'exagération du processus normal de protéolyse, sous des influences encore obscures. Cette exaltation de la fonction uréopoiétique du foie a paru si réelle à P. DUVAL, qu'il n'a pas hésité à considérer, comme un test de pronostic favorable au cours de la maladie post-opératoire, l'élévation de l'urée sanguine avec polypeptidémie normale.

2. *L'exagération de la résorption intestinale* détermine le passage dans le sang de corps extrêmement toxiques (diphénols, paracrésol, oxyacides aromatiques). Il ne semble pas que ces substances soient transformées ni détruites, mais elles sont neutralisées par conjugaison avec l'acide glycuronique. Malheureusement il est difficile d'explorer l'activité de cette fonction : la réaction xanthoprotéique renseigne sur la quantité totale des corps à fonction aromatique dans le sérum ; le dosage de l'acide glycuronique dans l'urine est inutilisable en raison de l'imperméabilité rénale.

C. — De l'activité antitoxique du foie résulte une certaine « protection » de l'organisme vis-à-vis des poisons. Diverses expériences ont pu mettre en évidence L'ACTION PROTECTRICE DU FOIE VIS-A-VIS DES POISONS DE L'URÉMIE.

ROGER [260] a montré que la dose d'urine mortelle, pour un animal donné, par injection dans la veine porte est double de la dose mortelle par injection dans une veine périphérique.

HARTWICH et HESSEL [143], ROGER et JUSTIN-BESANÇON [262] ont observé, dans l'urémie expérimentale par anastomose uretéro-veineuse, une survie plus longue lorsque l'uretère est abouché à une racine de la veine porte et plus brève lorsqu'il est relié à un vaisseau tributaire de la veine cave inférieure.

H. BENARD et PANNIER [21] remarquent que, pour déterminer chez un animal les mêmes phénomènes toxiques, il est nécessaire d'introduire dans la veine porte une dose de sérum d'urémique deux à quatre fois supérieure à celle qu'il faut injecter dans une veine périphérique. Au contact de la pulpe hépatique, le sérum d'urémique perd une partie de sa toxicité et il est nécessaire d'en injecter une dose double pour obtenir le même effet toxique.

La fonction antitoxique du foie semble même s'exalter dans les premières heures d'une urémie aiguë : ROGER a

montré, en effet, que chez la grenouille, la ligature du pédicule rénal entraîne une suractivité considérable des fonctions hépatiques et que le pouvoir antitoxique du foie sur les substances injectées dans la veine porte est très notablement accru.

Il en est ainsi dans les premières heures seulement d'une urémie aiguë ; à une période plus tardive la fonction antitoxique semble fléchir. C'est ce qu'a vu RIBOT [253], en étudiant les modifications de la toxicité d'une solution de nicotine mise au contact de la pulpe de foie normal ou de la pulpe d'un foie prélevé sur un animal urémique. Dans le premier cas, la dose mortelle pour un lapin de 2 kgr. équivaut à 8 mgr. 4 de nicotine, alors que le même effet léthal est obtenu avec une dose équivalente de 4 mgr. 3 seulement, lorsque la solution du toxique est mise au contact de pulpe de foie urémique.

Ici encore nous retrouvons la succession des phases d'exaltation puis d'inhibition fonctionnelle, qui paraissent assez caractéristiques d'un processus réactionnel d'une durée éphémère devant une intoxication suraiguë.

III. — Mécanisme physiologique de l'activité antitoxique du foie.

A. INTERVENTION DE MODIFICATIONS CIRCULATOIRES.

1. *Caractères de la congestion hépato-portale au cours de l'urémie.*

La congestion du foie, observée à l'autopsie des animaux en état d'urémie, est un fait très remarquable par son électivité. Il ne s'agit pas en effet d'un processus de congestion passive d'origine cardiaque : les cavités du cœur ne sont pas dilatées ; les autres organes, les poumons en particulier, ne présentent pas de signes de stase circulatoire.

Cette congestion, portant uniquement sur le foie, la veine porte et ses branches afférentes, présente les caractères typiques d'une *congestion active*.

Les travaux de GILBERT et Maurice VILLARET [122-124] sur la circulation du lobule hépatique, si heureusement continués par les recherches de René FAUVERT [99] sur le foie vasculaire, ont précisé le rôle fondamental du système de blocage sus-hépatique à l'origine de ces congestions actives. GILBERT et Maurice VILLARET ont signalé que, chez le chien, les veines sus-hépatiques sont pourvues d'une tunique musculaire lisse, particulièrement développée, présentant des zones renforcées, comparables à de véritables anneaux sphinctériens. A l'intérieur même du lobule hépatique, ils ont établi que les capillaires radiés ne peuvent gagner la veine centro-lobulaire que par l'intermédiaire d'un anneau vasculaire, d'où partent à de rares intervalles de petits vaisseaux communicants qui perforent la paroi veineuse en un trajet sinueux et moniliforme. De telles dispositions anatomiques constituent les éléments d'un système de barrage sus-hépatique dont le fonctionnement a pu être observé par l'enregistrement graphique des variations du volume du foie et de la pression portale.

Ce mécanisme de blocage sus-hépatique intervient-il au cours de l'urémie ? Notre étude expérimentale ne saurait répondre avec certitude. En effet l'étude de la vaso-motricité hépatique a été faite sur le chien ; or, nous avons employé pour nos recherches expérimentales le lapin, animal chez lequel POPPER n'a pas constaté l'existence d'un mécanisme de barrage sus-hépatique, et nous n'avons pas utilisé les méthodes d'enregistrement graphique. Cependant l'examen histologique du foie, prélevé chez les animaux urémiques, nous a toujours montré que la dilatation des capillaires prédomine toujours dans la région centro-lobulaire. Cette topographie élective du processus congestif ne

peut guère s'expliquer autrement que par un obstacle à la circulation dans le domaine sus-hépatique.

En faveur de l'intervention d'un tel mécanisme il faut citer une curieuse observation de POFFENHOLZ et SCHURMEYER : chez une femme, dont le foie avait été opacifié par l'injection d'un sel de thorium, ces auteurs ont pu observer, par des radiographies successives, l'accroissement progressif du volume du foie au cours de l'hyperthermie provoquée. Or nous avons, déjà à bien des reprises, rapproché les modifications physiopathologiques déterminées par l'urémie aiguë et par l'hyperthermie, sources toutes deux d'une élévation importante de l'azotémie.

Il est très vraisemblable que ces manifestations circulatoires du domaine hépato-portal, au cours des azotémies, soient en relation avec le premier acte de la fonction antitoxique du foie : la fonction d'arrêt. Fr. FRANCK et HALLION [111] admettent, à l'origine du processus de fixation par les éléments du tissu hépatique, une contraction active des vaisseaux, portant sur les veines sus-hépatiques : ils considèrent que ce mécanisme « ne peut manquer d'intervenir activement au début des actes défensifs qui préservent plus ou moins efficacement l'organisme des effets des poisons abordant le foie ».

Parmi les poisons de l'urémie, les substances toxiques d'origine intestinale, sur lesquelles insistent tant VOLHARD et BECHER, parviennent directement au foie par voie portale ; ce sont elles qui, vraisemblablement, interviennent pour une grande part dans le déclenchement du processus de congestion active. CHIRAY et BAUMANN [80] considèrent, que la congestion active des gros mangeurs est favorisée par l'existence de troubles intestinaux, en particulier de la stase colique droite et qu'elle est sous la dépendance de la résorption d'histamine à travers la muqueuse intestinale. Et, en effet, l'histamine détermine expérimentalement un spasme énergique du système de barrage sus-

hépatique. Il est donc possible que les corps de la série histaminique, dont le taux s'élève au cours de l'urémie, interviennent à l'origine du processus de congestion active du foie.

2. *Conséquences indirectes de la congestion hépato-portale.*

Ce processus de blocage sus-hépatique n'a pas pour unique conséquence l'arrêt des substances toxiques.

Les modifications du métabolisme glucidique sont, en partie du moins, sous la dépendance de ce mécanisme. SOULA, DUCUING et ROUZAUD ont montré en effet, que l'arrêt ou la diminution du débit des veines sus-hépatiques provoque l'hyperglycémie. MUNK et KLEBS, Fr. FRANCK observent que la congestion du foie obtenue par extirpation du plexus solaire ou des ganglions semi-lunaires s'accompagne d'hyperglycémie. Enfin, VULPIAN et Claude BERNARD ont reconnu que la glycosurie nerveuse par piqûre du IV^e ventricule est en réalité liée à une congestion active du foie et qu'elle ne se produit pas lorsqu'on lie préalablement la veine mésentérique.

Certains troubles intestinaux de l'urémie semblent également dépendre de ce processus de congestion active qui affecte le territoire hépato-portal. La muqueuse intestinale est en effet, le siège d'une congestion extrêmement intense qui se traduit par une dilatation considérable des capillaires du chorion et des veinules de la sous-muqueuse. La première conséquence en est une exsudation séreuse abondante, déterminant le flux diarrhéique des urémiques, suivant le mécanisme que Maurice VILLARET a décrit à propos de la diarrhée des cirrhotiques avec hypertension portale. Ultérieurement l'exagération de ce processus congestif conditionne les hémorragies intestinales et les lésions érosives ou ulcéreuses de la muqueuse.

A l'autre pôle du système porte, l'exagération du proces-

sus congestif comporte de graves inconvénients : la compression extrême des travées hépatiques entre les capillaires dilatés à l'extrême, les lésions de dislocation trabéculaire et parfois d'infarcissement hémorragique contribuent à aggraver l'insuffisance hépatique terminale.



Il est donc constant d'observer d'importantes modifications du régime circulatoire hépatique et l'on peut se demander si elles ne sont pas à l'origine et au centre des manifestations antitoxiques de l'urémie, commandant à la fois l'arrêt des substances toxiques, la mobilisation du glycogène hépatique, l'élimination vicariante de la muqueuse gastro-intestinale.

Cependant, ainsi que l'a souligné FIESSINGER, les modifications circulatoires ne résument pas à elles seules la fonction d'arrêt du foie qui dépend également de l'activité fixatrice de la gaine réticulo-endothéliale des travées hépatiques. Peut-être la turgescence de l'endothélium des capillaires et du réseau kupfférien, que nous avons observée dans quelques cas, traduit-elle une suractivité du système réticulo-endothélial du foie au cours des azotémies.

B. RÔLE DU GLYCOGÈNE.

Quel que soit le rôle exact du glycogène dans les diverses activités de la cellule hépatique, *il est indéniable que la richesse du foie en glycogène assure un fonctionnement satisfaisant et que la disparition ou la diminution de ce corps s'observe régulièrement au cours des insuffisances hépatiques.*

Or nous savons avec quelle rapidité le glycogène hépatique disparaît au cours des azotémies aiguës rapidement mortelles. A l'opposé, LÆDERICH insiste sur la surcharge

glycogénique du foie des animaux qui ont résisté à une insuffisance rénale lente.

Dès 1887, ROGER [260] a établi que la fonction antitoxique du foie est liée à la présence de glycogène dans la glande et, par de nombreux exemples, a prouvé qu'à une diminution des réserves glycogéniques correspondait un fléchissement de l'activité antitoxique.

Pour ce qui est de l'urémie il est très vraisemblable que le glycogène, ou mieux le glucose qui en dérive, intervient dans les deux grands processus chimiques antitoxiques : l'uréopoièse et la glycuro-conjugaison.

1° *Le rôle du glucose dans l'uréopoièse* semble fondamental ; il intervient directement dans la théorie oxydative de FOSSE. ABDERHALDEN [1] a observé que l'ingestion d'acides aminés chez des chiens en état d'inanition est suivie d'aminacidurie ; par contre si l'on fait ingérer en même temps des hydrates de carbone, l'excrétion des amino-acides diminue : les réserves glucidiques étant reconstituées, le foie peut à nouveau transformer les acides aminés en urée ou les utiliser pour l'édification de la molécule protéique. HARA et KOGA [142] ont montré que, chez le lapin, une injection préalable de glucose peut empêcher de se produire les crises convulsives que déterminent l'injection de chlorure d'ammonium.

2° *La glycuro-conjugaison* ne peut se produire qu'en présence de réserves glycogéniques suffisantes puisqu'il faut une molécule de glucose pour neutraliser par conjugaison la fonction phénolique de certains corps toxiques aromatiques.

Ainsi, au cours de l'urémie comme au cours des divers états physiologiques ou pathologiques, la fonction antitoxique du foie semble subordonnée en grande partie à sa teneur en glycogène.

On ignore actuellement le mécanisme de l'utilisation du

glycogène au cours de l'exercice de cette fonction antitoxique : la plupart des physiologistes pensent que le glycogène est transformé en glucose, qui est ensuite brûlé pour les besoins énergétiques de la cellule hépatique : en effet la glycogénolyse s'accompagne d'hyperglycémie. Certains, avec BIERRY et RATHERY, considèrent le glycogène comme un aliment permettant à la cellule son plein fonctionnement : en cas de consommation intense de glycogène, la charge glycémique est alors assurée par les autres réserves glucidiques, particulièrement le sucre protéidique.

Quoi qu'il en soit l'exercice de la fonction antitoxique s'accompagne d'un accroissement des combustions glucidiques dont font les frais les réserves glycogéniques du foie et des muscles, puis les réserves protéido-glucidiques tissulaires.

Il faut cependant noter que la mobilisation et l'utilisation des réserves glucidiques nécessitent l'intégrité des fonctions vitales de la cellule hépatique. Nous avons déjà montré que l'augmentation considérable du sucre protéidique à la période terminale de l'urémie pouvait s'expliquer par le défaut d'utilisation du complexe glucidique par la cellule hépatique. Il en est de même également lorsqu'on administre des solutions glucosées à un animal à la phase terminale d'une azotémie aiguë expérimentale : ROCH, MARTIN et SCICLOUNOFF ont bien montré que dans ces conditions le glucose n'est pas utilisé et ne modifie pas la marche inexorable de l'intoxication urémique.

C. LE PROBLÈME DE LA DÉGÉNÉRESCENCE GRAISSEUSE DU FOIE.

Le problème de la dégénérescence grasseuse du foie au cours des azotémies semble intimement lié aux variations du glycogène hépatique et aux troubles du métabolisme glucidique.

A vrai dire, cette dégénérescence grasseuse — ou mieux

cette *surcharge graisseuse*, pour ne point préjuger de sa pathogénie — est rarement observée au cours des azotémies et reste en général assez discrète.

Chez l'homme, la surcharge graisseuse du foie que l'on observe à l'autopsie de certains brightiques ne peut être uniquement attribuée à l'intoxication azotée et relève souvent de tares multiples et complexes ou d'une infection aiguë terminale surajoutée.

Expérimentalement, on n'observe en général pas d'infiltration lipidique notable dans le foie d'animaux ayant succombé à une azotémie suraiguë par anurie. Par contre elle apparaît avec régularité dans certaines intoxications aiguës ou subaiguës, obtenues par anastomose urétéro-veineuse ou par injections intraveineuses d'urine quotidiennes, encore s'agit-il d'une surcharge graisseuse discrète, localisée ou prédominant dans la région centro-lobulaire.

La spirochétose ictéro-hémorragique et l'encéphalite amarile du cobaye s'accompagnent d'une surcharge graisseuse du foie souvent considérable. Bien que de pathogénie plus complexe, on peut dans une certaine mesure rapprocher ces faits des précédents, puisqu'ils surviennent au cours d'hépatonéphrites avec azotémie importante.

1. *Recherches personnelles.*

Nous avons étudié les graisses du foie chez des lapins sacrifiés après vingt-quatre ou quarante-huit heures d'urémie aiguë déterminée par ligature des uretères ; c'est dire que nous n'avons pas obtenu de surcharge graisseuse manifeste, mais les quelques indications que nous avons pu retirer de cette étude ne sont pas dénuées d'intérêt. Par recoupement avec d'autres données, elles permettent d'entrevoir la pathogénie de la surcharge graisseuse du foie au cours de certaines azotémies.

Ici encore plus que dans l'étude des réserves glycogé-

niques, les données de l'histo-chimie ne sont pas superposables à celles du dosage pondéral et c'est en général par défaut que pèchent les méthodes de détection histo-chimique (BUDING [53]).

a) *Etude histo-chimique.* — Nous avons tenté, par les méthodes de CIACCIO, de préciser les caractères chimiques des graisses du foie. Les techniques de CIACCIO consistent dans la transformation de certaines fractions lipidiques en composés insolubles par les solvants habituels des graisses. Après fixation par le formol, les fragments d'organes sont traités soit par le bichromate de potassium, soit par l'acétate de cadmium, qui insolubilisent certains lipides. Après un séjour dans l'acétone, qui dissout les graisses non insolubilisées, les fragments sont inclus à la paraffine et traités comme des préparations habituelles. Dans ces conditions la coloration spécifique des corps gras ne décèle que des lipides qui ont été rendus insolubles par le traitement préalable.

La première méthode de CIACCIO décèle, selon KAUFMANN et LEHMANN [159-160], les graisses non saturées. Par comparaison avec les préparations témoins nous avons observé, dans le foie des lapins azotémiques, une diminution des graisses non saturées, en même temps que l'apparition de fines vacuoles qui semble répondre à des gouttelettes graisseuses, que l'acétone et les réactifs utilisés pour l'inclusion ont dissous.

La seconde méthode de CIACCIO décèle les phospholipines : elle nous a donné des résultats de peu de précision. Il nous a cependant semblé que les phospholipines sont moins abondantes dans le foie des animaux azotémiques.

En résumé, bien que nous n'ayons pas observé à proprement parler de surcharge graisseuse nette, il nous a semblé qu'au cours des azotémies suraiguës du lapin, les graisses des cellules de KUPFFER émigrent et s'accumulent dans les

cellules hépatiques, corrélativement avec une diminution des graisses non saturées et des phospho-lipines.

b) *Etude chimique des lipides du foie et du sérum.* — Nous avons recherché le taux des lipides du sérum, des graisses du foie et du glycogène hépatique sur deux séries de lapins appartenant à des portées différentes et vraisemblablement d'âge différent.

La première série expérimentale concerne d'une part deux témoins, qui présentaient une cholestérolémie assez élevée (1,70) et dont le foie était relativement riche en lipides (6 à 7 gr. % de foie frais) et d'autre part trois lapins, qui furent sacrifiés vingt-quatre heures après ligature des uretères ; ils présentaient une azotémie entre 1 gr. 75 et 2 gr. 15, une baisse notable de glycogène hépatique, mais pas de modifications apparentes de la cholestérolémie et des graisses du foie :

		Sérum ‰		Foie %	
Lapins N°		Urée	Cholestérol	Glycogène	Lipides totaux
Témoins	7	0,60	1,68	3,50	5,90
	8	0,60	1,70	3,50	7,11
Lig. des uretères.	5	1,75	1,73		6,29
Sacrifiés 24 h.	6	1,90	1,80	1,20	6,00
après	4	2,15	1,65	1,30	6,09

La seconde série expérimentale concerne deux lapins témoins, dont la cholestérolémie est inférieure à 1 gr. et dont le foie contient environ 3,50 de lipides totaux, et, d'autre part, deux lapins sacrifiés quarante-huit heures après ligature des uretères ; ils présentent une azotémie considérable, aux environs de 4 gr., une disparition presque complète du glycogène hépatique, une élévation notable de la lipidémie et de la cholestérolémie et une augmentation légère des graisses du foie :

Lapins N°		Sérum ‰			Foie ‰	
		Urée	Cholestérol	Lipides totaux	Glycogène	Lipides totaux
Témoins	101	0,52	0,63	3,65	8,65	3,64
	103	0,72	0,94	4,47	3,35	3,36
Lig. uretères. Sacrifiés 48 h. après	102	2,80	1,12	6,53	0,50	3,73
	100	4,25	2,10	9,60	traces	4,50

En conclusion, vingt-quatre heures après ligature des deux uretères on n'observe pas de modification notable du métabolisme lipidique, ni d'augmentation de la teneur du foie en graisses. Par contre, quarante-huit heures après ligature des uretères, on note une augmentation manifeste de la lipidémie et surtout de la cholestérolémie et une très légère augmentation des graisses du foie. Mais il est surtout remarquable d'observer que ces modifications du métabolisme lipidique semblent survenir seulement lorsque les réserves glycogéniques sont épuisées. C'est là un point important qui permet de rapprocher le mécanisme physiopathologique de la surcharge graisseuse du foie au cours de l'urémie de celui qui a été observé dans d'autres conditions expérimentales.

2. Recherches générales sur le mécanisme de la dégénérescence graisseuse du foie.

Il est un premier point qui semble définitivement acquis : *la dégénérescence graisseuse n'est possible qu'après la disparition du glycogène hépatique.*

Ce fait a été démontré au cours de l'intoxication par le phosphore (ROSENFELD [264]) et de l'intoxication chloroformique (GARNIER et LANCHERT, FIESSINGER). Inversement l'administration de grandes quantités de glucides empêche ou retarde la dégénérescence graisseuse déterminée par le phosphore (SHIBATA, RETTIG, SIMMONDS), ou par le chloroforme (DAVIS et WIPPLE, SIMMONDS).

D'autre part, il est bien établi que la dégénérescence

graisseuse du foie s'accompagne d'une *diminution du pourcentage des acides gras non saturés et d'une diminution des phospho-lipides*. On sait que, d'après les travaux de LEATHES, il semble que les phospho-lipides, en se combinant aux acides gras, assurent leur désaturation qui permet leur scission ultérieure en plus petites molécules.

Or, BUDING [52-53] a observé la diminution du phosphore lipoidique au cours de la dégénérescence graisseuse de la spirochétose ictéro-hémorragique (2,21 % en moyenne) et de la fièvre jaune (1,76 en moyenne) alors que le taux normal est de 2,70 % environ.

FIESSINGER et GADJOS [102] ont insisté sur la diminution de la teneur du foie en lipase au cours de la dégénérescence graisseuse, diminution de l'ordre de 50 % à 80 %.

En résumé, la dégénérescence graisseuse s'accompagne de nombreux tests accusant l'insuffisance lipodierétique du foie.

Que la dégénérescence graisseuse soit en réalité une *surcharge graisseuse*, c'est ce qui semble actuellement prouvé par de nombreux travaux : les uns ont montré l'inanité de la théorie de WIRCHOW qui soutenait la transformation des protides du foie en graisse ; les autres ont donné la preuve de l'origine extra-hépatique des lipides accumulés dans le foie ; d'autres ont donné l'explication de cet encombrement du foie par les graisses en mettant en évidence l'insuffisance lipodierétique du foie.

3. Conclusions sur l'infiltration graisseuse du foie au cours de l'urémie.

Il est très vraisemblable que le mécanisme de la surcharge graisseuse du foie, décrit ci-dessus, s'applique également aux faits observés au cours de l'urémie.

Bien que notre étude expérimentale personnelle ne porte que sur des azotémies suraiguës, nous n'avons observé

d'ébauche d'infiltration graisseuse qu'après disparition presque totale du glycogène et les méthodes histo-chimiques nous ont montré une diminution des graisses non saturées et des phospholipides dans le foie des lapins azotémiques. Enfin, nous avons pu saisir l'ultime phase du transfert des graisses dans la cellule hépatique en observant le passage des gouttelettes lipidiques des cellules de Kupffer vers les cellules nobles.

La surcharge graisseuse du foie témoigne donc de cette insuffisance hépatique terminale sur laquelle nous avons déjà eu l'occasion d'insister à plusieurs reprises.

Mais, à l'origine de la surcharge graisseuse du foie, il y a la mobilisation des réserves lipidiques, évoquant une « activité fonctionnelle » qui s'oppose au processus passif de l'accumulation des graisses dans un organe impuissant à les utiliser. Dans ces conditions les réserves lipidiques ne seraient-elles pas utilisées comme les réserves glucidiques ? et ces graisses mises en circulation ne pourraient-elles pas, comme on tend de plus en plus à l'admettre, être transformées en glucose ? C'est du moins l'hypothèse que formule ROSENFELD [264], supposant que le foie, dont les réserves glycogéniques sont épuisées, essaye de reconstituer avec de la graisse les hydrates de carbone dont il a besoin : si la cellule hépatique a gardé une vitalité suffisante, une partie des lipides est transformée en glycogène ; si les fonctions hépatiques fléchissent, cette transformation devient impossible et la graisse s'accumule dans le foie.

D. LE PROBLÈME DES HORMONES HÉPATIQUES.

Aussi bien dans l'urémie qu'au cours des autres intoxications, la fonction antitoxique du foie ne saurait se résoudre dans l'intervention d'un processus de barrage circulatoire et dans la présence d'un certain taux de glycogène. Il

est nécessaire, en effet, que l'intégrité des fonctions vitales de la cellule hépatique soit conservée.

Nous avons vu qu'à une période avancée de l'urémie aiguë expérimentale on observe des lésions portant non seulement sur l'architecture du lobule hépatique, mais encore sur certains caractères cytologiques précis. A ces altérations anatomiques correspondent vraisemblablement les troubles fonctionnels dont nous connaissons les résultats (élévation de l'azote résiduel, accumulation des graisses dans le foie, défaut d'utilisation du sucre protéidique) mais dont nous ignorons le mécanisme intime.

Ces fonctions sont-elles régies par des *hormones hépatiques* ? Le fait est discutable et ne peut actuellement être prouvé (FIESSINGER [100]). Cependant l'action substitutive que paraissent avoir certains extraits hépatiques, administrés à haute dose dans des cas d'insuffisance hépatique grave, plaide en faveur d'une intervention hormonale.

Quoi qu'il en soit, il est indéniable que les extraits hépatiques aient une action favorable sur la fonction antitoxique du foie, et en particulier au cours de l'urémie.

Introduite dans la thérapeutique en 1876, par GILBERT et P. CARNOT, l'opothérapie hépatique a été précisée et améliorée par Maurice VILLARET dès 1913. Depuis, Maurice VILLARET, seul ou en collaboration avec JUSTIN-BESANÇON et DESOILLE [293-295-298-299] n'a cessé d'insister sur l'action antitoxique manifeste des extraits de foie, que l'on peut observer avec netteté dans la prévention de certaines intoxications dues à la chimiothérapie ou à la sérothérapie, aussi bien que dans le traitement curateur de certains accidents toxiques. Au cours des azotémies, l'extrait hépatique possède une action antitoxique remarquable, en améliorant l'uréopoièse et l'ensemble du métabolisme des substances azotées ; cette action favorable se traduit par la diminution de l'azote résiduel et l'augmentation corrélative de l'urée.

Au cours des azotémies extra-rénales cette action sur le métabolisme des déchets azotés se double d'une amélioration de la diurèse, sur laquelle ont particulièrement insisté Maurice VILLARET et M. PERRIN [233].

Au cours des rétentions azotées d'origine rénale, la diminution de l'azote résiduel s'accompagne d'une élévation parfois importante de l'urée sanguine, en raison de l'imperméabilité rénale ; cependant les malades accusent un soulagement manifeste de certains troubles fonctionnels pénibles, tels que la céphalée, l'inappétence, les troubles dyspeptiques.

Nous reviendrons plus longuement sur ces faits en étudiant l'action thérapeutique que l'on peut attendre de l'opothérapie hépatique au cours des azotémies.

Depuis 1920, les travaux de l'école de SATO [265-291] ont étudié l'action antitoxique d'une substance préparée à partir d'extraits aqueux de foie, le *yakriton*, et que les auteurs japonais considèrent être l'« hormone antitoxique du foie » (detoxicating hormon of the liver). Non seulement cette substance présente une action protectrice vis-à-vis des diverses intoxications, mais elle possède également une action antitoxique manifeste au cours des néphrites expérimentales par les sels de mercure ou d'urane et, en clinique, au cours des toxémies post-opératoires et de la néphrite de la scarlatine.

Il est donc très vraisemblable que certaines substances, contenues dans les extraits hépatiques et dont le caractère hormonal n'est encore en aucune manière démontré (FIESINGER [100]) interviennent dans les processus antitoxiques : leur déficience explique sans doute, l'aggravation terminale de certaines azotémies.

E. INTERVENTION DES PROCESSUS D'OXYDO-RÉDUCTION.

Récemment les travaux de biochimie cellulaire, allant plus avant dans l'étude du mécanisme chimique des fonc-

tions métaboliques, accordent un rôle très important à certaines substances qui paraissent favoriser ou activer les réactions d'oxydo-réduction. Ces corps, présentant un potentiel d'oxydo-réduction élevé, comprennent en particulier les *vitamines B2 et C*, véritables exo-hormones, et un tripeptide soufré, le *glutathion*.

En raison de l'intensité des processus métaboliques dont le foie est le siège au cours de l'urémie, il est vraisemblable que ces substances interviennent au cours des processus antitoxiques.

1° En particulier le rôle de la *vitamine B2* doit être considérable. Contenue en grande quantité dans le foie et combinée à une protéine, elle constitue le pigment respiratoire jaune de WARBURG nécessaire à la dégradation des glucides, source d'énergie. Mais nous ne possédons aucun document sur son rôle dans l'urémie lors de l'utilisation du glycogène ou du sucre protéidique.

2° La *vitamine C* ou *acide ascorbique*, que l'on peut déceler dans le foie par la technique histo-chimique de GIROUD et LEBLOND [125-126], semble jouer un rôle d'activateur dans le travail de désintégration des protides. BADINAND [14] a montré son action activante sur l'arginase hépatique. La *vitamine C* intervient donc dans le processus d'uréopoièse, qu'elle accélère, surtout en présence de fer ou de manganèse. D'autre part l'action favorable de l'acide ascorbique administré au cours de certaines toxi-infections (diphthérie), le rôle de cette substance dans l'accumulation du glycogène par le foie, soulignent encore son intervention dans les processus antitoxiques en général.

3° Le *glutathion* prend une part importante dans les processus d'oxydo-réduction dans divers parenchymes où on le rencontre en abondance, en général associé à l'acide ascorbique. L. BINET et G. WELLER [43-44] ont montré que

le foie est l'organe le plus riche en glutathion et il est curieux de signaler que dans les deux états azotémiques où il a été étudié, la spirochétose ictérique (L. BINET) et l'hyperthermie provoquée (MORÉAS et CASIER), on a observé une accumulation du glutathion dans le foie, alors que ce corps diminue au cours des hépatites toxiques subaiguës (L. BINET).

Quelques recherches personnelles sur la teneur du foie en glutathion et en acide ascorbique au cours de l'urémie aiguë expérimentale, ne nous ont pas montré de modification notable du taux de ces substances dans le foie chez les animaux sacrifiés vingt-quatre ou quarante-huit heures après ligature des deux uretères. De même la recherche histo-chimique de l'acide ascorbique ne nous a pas révélé de modification de la topographie de ce corps dans le lobule hépatique.

	Pour 100 gr. de foie frais	
	Glutathion total	Glutathion reduit
Lapin témoin	2,94	2,94
Lapin sacrifié 48 h. après lig. des 2 uretères.	2,87	2,72

CHAPITRE TROISIÈME

La synergie neuro-endocrinienne régulatrice des mécanismes antitoxiques.

L'étude des fonctions du foie au cours des azotémies nous a conduit à admettre l'intervention prépondérante des glucides dans les mécanismes antitoxiques. Dès lors, il nous a paru nécessaire d'envisager les modifications éventuelles des corrélations endocriniennes qui règlent le métabolisme glucidique.

Ainsi s'ouvre un problème plus largement compréhensif, celui de l'intervention des régulations endocriniennes au cours des azotémies et de leurs rapports avec les mécanismes antitoxiques.

I. — Intervention des glandes surrénales.

L'intervention des surrénales au cours des azotémies est connue depuis le début du siècle, lorsque fut remarquée la fréquence de l'hyperplasie cortico-surrénale au cours des néphrites chroniques.

Elle est de nouveau soulignée par les travaux de l'école de CHAUFFARD, montrant l'origine surrénale de l'hypercholestérolémie des brightiques.

Enfin, plus récemment, les recherches cliniques et expérimentales sur le syndrome humoral de l'insuffisance surrénale, sur l'action de l'hormone cortico-surrénale marquent

mieux encore l'intervention de la cortico-surrénale dans le métabolisme azoté.

A. MOYENS D'ÉTUDE DES FONCTIONS SURRÉNALES.

1. *Cortico-surrénale.*

Les tests directs et indirects des fonctions cortico-surrénales concordent pour signaler l'intervention active de cette glande au cours des azotémies.

L'étude histologique fournit des renseignements de premier ordre : au cours de la plupart des types d'azotémie on observe une hyperplasie cortico-surrénale avec modifications importantes de la structure cytologique. Malheureusement cette méthode directe ne permet d'interroger les fonctions surrénales qu'une seule fois au cours d'une expérience.

Parmi les tests indirects de l'activité cortico-surrénale, le meilleur semble être *l'étude de la cholestérolémie*. Le métabolisme du cholestérol semble étroitement lié aux fonctions cortico-surrénales : l'abaissement de la cholestérolémie s'observe au cours des insuffisances surrénales ; l'hypercholestérolémie accompagne les hyperplasies cortico-surrénales ; l'administration d'hormone cortico-surrénale relève le taux de la cholestérolémie.

Si les fonctions hépatiques, thyroïdiennes, spléniques, peuvent modifier le taux du cholestérol, il semble cependant, depuis les recherches de l'école de CHAUFFARD, que la cholestérolémie des azotémiques soit uniquement sous la dépendance de la surrénale.

CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT [78-79] ont montré que l'hypercholestérolémie des brightiques accompagne régulièrement une hyperplasie de la cortico-surrénale, dont le tissu présente une teneur élevée en cholestérol. Alors que le taux moyen du cholestérol est de 5 % à l'état normal,

il peut atteindre 10 gr. % dans les surrénales des brightiques YOVANOVITCH [310] a pu observer l'existence d'un véritable processus d'hypergenèse cholestérinique, au niveau de petits adénomes spongiocytaires.

Mieux encore, TROISIER et GRIGAUT [286], ont pu donner la démonstration de l'origine surrénale de certaines hypercholestérolémies, en saisissant, vers le douzième ou le quinzième jour après une surrénalectomie unilatérale, une poussée d'hypercholestérolémie, qui coïncide avec l'hypertrophie et l'hyperspongiocytose de la surrénale opposée.

On peut donc admettre au cours des azotémies, en l'absence de causes d'erreurs dues à l'intervention d'un facteur thyroïdien ou hépatique, que le taux de la cholestérolémie fournit un reflet assez exact des fonctions de la cortico-surrénale et, plus particulièrement, des assises spongiocytaires.

Il faut toutefois tenir compte, dans l'interprétation d'un dosage de cholestérol dans le sang, des propriétés lytiques du sérum, souvent perturbées au cours des azotémies. Nous reviendrons plus longuement d'ailleurs sur ces faits.

Il n'existe pas de test clinique des fonctions surrénales au cours des azotémies ; les modifications de la cholestérolémie sont absolument latentes et ne donnent lieu à aucun symptôme particulier. On ne saurait retenir, en effet, les dépôts locaux de cholestérol, tels que les exsudats péri-maculaires de la rétinite brightique, qui dépendent beaucoup plus des conditions circulatoires et des propriétés lytiques du sérum que du taux de la cholestérolémie.

2. *Médullo-surrénale.*

L'intervention des fonctions de la médullo-surrénale au cours des azotémies est beaucoup plus douteuse.

L'étude histologique des surrénales ne montre pas de modification notable de cette région de la glande

Signalons toutefois que, au cours de l'hyperthermie provoquée, qui détermine des signes manifestes de suractivité cortico-surrénale, Mlle LANXADE a observé l'accentuation de la réaction chromaffine de HENLE et de la réaction de FEULGEN-VERNES dans les cellules de la médullaire. Ces modifications histo-chimiques semblent traduire une suractivité fonctionnelle de la médullo-surrénale, qui se manifeste encore par une élévation de l'adrénalinémie.

En raison de la difficulté du dosage de l'adrénaline dans le sang et dans les surrénales, il faut accueillir avec les plus grandes réserves les observations d'hyperadrénalinémie des brightiques (KURÉ), ou de surcharge adrénalinique des surrénales (INGIERS et SCHMOL, LERICHE, HERMANN et E. MARTIN).

On ne saurait suivre les auteurs qui considèrent que l'hyperglycémie des brightiques relève de l'hyperadrénalinémie ; nous avons vu en effet qu'elle relève d'un mécanisme beaucoup plus complexe.

Les tests cliniques du fonctionnement de la médullo-surrénale font également défaut : en effet, l'origine exclusivement surrénale de l'hypertension des brightiques repose sur des arguments trop fragiles, en regard de l'extrême complexité du problème pathogénique, pour que, des modifications tensionnelles l'on puisse déduire l'état fonctionnel de la médullo-surrénale.

En résumé, on peut conclure que nous ne possédons aucun test précis et sûr de l'intervention des fonctions médullo-surrénales au cours des azotémies, alors que les *modifications anatomiques de la cortico-surrénale et que les variations de la cholestérolémie témoignent de l'activité du cortex surrénal dans les mêmes circonstances pathologiques*. C'est pourquoi nous limiterons notre étude aux fonctions cortico-surrénales au cours des divers types d'azotémie.

B. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

1. Azotémies aiguës.

Au cours des *azotémies aiguës transitoires* on observe des modifications hyperplasiques de la cortico-surrénale. MARASSINI [201] les a observées chez le cobaye après néphrectomie unilatérale : elles apparaissent environ vingt-quatre heures après l'ablation du rein, présentent leur maximum d'intensité vers le sixième ou le septième jour et disparaissent vers le quinzième jour, lorsque l'hypertrophie du rein opposé peut suppléer au trouble éliminateur créé par la néphrectomie. Ces modifications sont caractérisées par la multiplication des cellules dans la zone glomérulée et la transformation de la plupart des cellules de la zone fasciculée en volumineux spongiocytes, associées à une hyperémie discrète de la glande.

Au cours de l'azotémie déterminée par l'hyperthermie provoquée, on observe les mêmes modifications cytologiques, caractérisées par la multiplication cellulaire dans la couche glomérulée, l'augmentation des spongiocytes et la diminution du taux des lipides dans la fasciculée (L. BINET, RIVOIRE).

Au cours des *azotémies aiguës, aboutissant à la mort en quelques jours*, après une phase de suractivité fonctionnelle, on constate des lésions dégénératives. Ces deux types de modifications de la cortico-surrénale ont été observés en 1904 par DOPTER et GOURAUD, chez le lapin, après néphrectomie bilatérale. DARRÉ, en ayant repris l'étude, a montré la succession des deux stades hyperplasique et dégénératif.

Les modifications hyperplasiques sont précoces, apparaissant six heures après la ligature des uretères ; elles se manifestent par une congestion intense de la glande, prédominant dans la zone réticulée, par une multiplication cellulaire intense et une transformation de la plupart des cel-

lules en spongiocytes : alors que les assises spongiocytaires sont, à l'état normal, limitées à la zone fasciculée, elles présentent, au début de l'urémie aiguë, une diffusion considérable, empiétant largement sur les zones glomérulée et réticulée.

Les lésions dégénératives apparaissent à une période plus avancée et paraissent sous la dépendance de troubles vasomoteurs : la congestion s'accroît, détermine parfois une infiltration hémorragique des couches profondes de la cortico-surrénale, entraînant la compression des cellules de la zone réticulée, dont le cytoplasme condensé devient fortement acidophile.

Des modifications histo-chimiques, selon DARRÉ [88], accompagnent cette évolution cytologique : dans le premier stade, la diffusion de la métamorphose spongiocytaire des cellules cortico-surrénales s'accompagne d'augmentation de la teneur de ces cellules en graisse labile, vraisemblablement lécithine ou cholestérine ; dans le second stade, les spongiocytes paraissent s'encombrer de graisse indélébile, présentant les caractères histo-chimiques de la graisse du tissu adipeux.

De ces recherches expérimentales il convient de rapprocher la si intéressante observation anatomo-clinique de CHABROL et PORIN [75], concernant une urémie cholériforme aiguë, avec participation surrénale vérifiée à l'autopsie.

Il s'agit d'une femme de 52 ans, qui présente brusquement et sans prodrome un syndrome cholériforme d'une acuité extrême avec vomissements incoercibles, évacuations alvines incessantes, hypotension, hypothermie, aboutissant à la mort dans le collapsus, au bout de sept jours.

Cet état s'accompagne d'oligurie et d'albuminurie importante : l'azotémie atteint 5 gr. 25.

L'autopsie permet de rattacher cette azotémie à une atteinte rénale : les deux reins présentent des lésions de néphrite subaiguë caractérisées par une glomérulite diffuse et une réaction inflammatoire interstitielle.

Les glandes surrénales sont dilacérées dans toute leur étendue par des foyers hémorragiques interstitiels. Le foie, volumineux, jaunâtre, présente des lésions de statose massive.

Cette observation est instructive à bien des égards. Tout d'abord les constatations nécropsiques permettent de rattacher formellement l'azotémie à des lésions rénales diffuses et importantes ; il ne saurait donc s'agir ici de l'une de ces poussées d'azotémie que l'on peut observer au cours des insuffisances surrénales et sur lesquelles nous reviendrons. En second lieu les lésions surrénales, responsables du syndrome cholériforme et du dénouement fatal si rapide, sont presque identiques à celles qu'ont décrites DOPTER et GOURAUD [93], puis DARRÉ [88], à la phase terminale des urémies aiguës expérimentales. Enfin la stéatose massive du foie est tout à fait remarquable en ce sens qu'elle ne peut être expliquée que par le contexte anatomo-clinique, puisqu'il n'a été observé ni lésion inflammatoire ni processus cirrhotique qui pourrait en rendre compte. Nous reviendrons plus tard sur sa signification.

Une observation tout à fait analogue a été publiée par A. VALERIO [289], dans laquelle la guérison a pu être obtenue par l'association du sérum glucosé hypertonique à l'insuline et à l'opothérapie hépato-surrénale.

2. Azotémies lentes.

Au cours des *azotémies lentes*, tolérées par l'organisme pendant de longs mois, on observe des modifications hyperplasiques de la cortico-surrénale ; les lésions dégénératives sont beaucoup moins fréquentes et ne s'observent qu'à une période toute terminale.

Elles ont pu être réalisées *expérimentalement* par DARRÉ et consistent en une *hypertrophie considérable de la surrénale* dont le poids est augmenté, parfois doublé. Sur une

coupe on observe que cette hypertrophie porte uniquement sur la corticale dont l'épaisseur est augmentée. Les modifications cytologiques consistent essentiellement en une hyperplasie des spongiocytes qui constituent une puissante assise, occupant plus des deux tiers de l'épaisseur totale de la corticale : non seulement toutes les cellules de la fasciculée sont formées de spongiocytes, mais encore une partie des cellules de la réticulée et quelques pelotons de la glomérulée présentent une métamorphose spongiocytaire. Parfois on observe un certain degré de pelotonnement des travées sur elles-mêmes évoquant l'hyperplasie adénomateuse. Enfin DARRÉ insiste sur la richesse des spongiocytes en graisse labile, vraisemblablement en lécithine ou en cholestérine.

Les modifications anatomiques des surrénales, observée, *en clinique humaine*, à l'autopsie de brightiques azotémiques sont tout à fait analogues aux hyperplasies surrénales provoquées par les azotémies lentes expérimentales.

Dès 1904, elles furent décrites, au cours des néphrites chroniques, par VÁQUEZ [290], par JOSUÉ [155], par AUBERTIN et AMBARD [10], par MÉNETRIER et BLOCH [213]. Elles ont également été observées dans les azotémies par compression mécanique des uretères (HERLANT [147-148]).

Les caractères anatomo-pathologiques en ont été précisés par MÉNETRIER [212] : il s'agit toujours de lésions diffuses, frappant à la fois les deux cortico-surrénales, qui peuvent se réduire à deux types principaux :

- *L'hyperplasie cortico-surrénale simple* avec hyperspongiotose, sans modifications architecturales ;
- *L'hyperplasie cortico-surrénale adénomateuse*, dans laquelle l'hyperplasie spongiocytaire s'accompagne d'un remaniement architectural de la glande d'allure adénomateuse, avec parfois formation de petits adénomes encapsulés, distincts du reste de la glande.

A côté de ces modifications hyperplasiques, on a parfois rencontré à l'autopsie de brightiques des *lésions dégénératives des surrénales*, qui y semblent surajoutées : ce sont, en effet, des lésions nécrotiques, qui paraissent sous la dépendance de raptus hémorragiques ayant débuté dans les couches profondes de la corticale. Observées par PARROT [230], par LANCERAUX [172], par TOUPET [285], elles ont été soigneusement décrites par LETULLE [185] et par ARNAUD [7] et semblent bien procéder du même mécanisme que les hémorragies capsulaires observées au cours de l'urémie aiguë.

* * *

Qu'il s'agisse d'azotémie aiguë ou d'azotémie chronique, les réactions de la cortico-surrénale sont analogues.

Les modifications anatomiques se traduisent d'abord par un processus hyperplasique, marqué par la multiplication cellulaire et la transformation de la plupart des cellules en spongiocytes ; si l'intoxication azotémique, tolérée par l'organisme, se prolonge quelque peu, cette suractivité fonctionnelle se traduit par l'hypertrophie de la cortico-surrénale, avec persistance de ses caractères hyperplasiques, qui peuvent parfois présenter une physionomie adénomateuse.

Les phénomènes dégénératifs n'apparaissent qu'à la période terminale ; ils sont sous la dépendance de l'exagération du processus congestif habituel.

Les modifications histo-chimiques du contenu des spongiocytes doivent attirer tout particulièrement l'attention, en raison du rôle que joue cette glande dans le métabolisme des lipides, du cholestérol en particulier.

Dans les azotémies aiguës il semble que la glande se

vide progressivement des graisses labiles (cholestérol) qu'elle contient, alors que dans les azotémies lentes elle présente une surcharge manifeste en cholestérol. Cette opposition rappelle celle que nous avons observée dans l'étude des réserves glycogéniques du foie, diminuées dans l'urémie aiguë et surabondantes dans les azotémies lentes.

D'autre part DARRÉ signale, à la période terminale des azotémies aiguës, l'accumulation dans les spongiocytes d'une graisse qui ne présente plus les caractères de la léci-thine ni du cholestérol.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est encore impossible de donner l'interprétation physiologique de ces faits : s'agit-il de mobilisation de réserves de cholestérol, d'un processus de synthèse du cholestérol ou de fabrication d'hormones à structure stérolique ? Nous l'ignorons. Ils témoignent cependant d'une suractivité fonctionnelle de la cortico-surrénale, au cours des azotémies compensées, et d'une inhibition des mêmes fonctions, à la phase terminale de l'intoxication azotée.

C. ETUDE DE LA CHOLESTÉROLÉMIE AU COURS DES AZOTÉMIES.

L'étude de la cholestérolémie peut présenter un intérêt considérable au cours des azotémies : s'il est vrai que les variations du taux du cholestérol sanguin reflètent fidèlement les modifications des fonctions cortico-surrénales, dès lors chaque dosage permet d'interroger l'activité de cette glande. Or il semble bien, depuis les travaux de l'école de CHAUFFARD, que l'on puisse accorder une réelle valeur à ce test biologique, compte tenu toutefois de causes d'erreurs que nous allons envisager.

1. Causes d'erreurs dans l'appréciation de la cholestérolémie.

Certains facteurs peuvent déterminer, au cours d'une azotémie une élévation de la cholestérolémie et en particulier l'intervention d'une insuffisance thyroïdienne ou d'une insuffisance hépatique. Ces faits paraissent rarement intervenir dans l'hypercholestérolémie des brightiques azotémiques. Il existe d'ailleurs, selon Guy LAROCHE et GRIGAUT [178], un test de l'origine hépatique de certaines hypercholestérolémies, c'est la diminution du rapport esters du cholestérol

$$\frac{\text{cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$$
au dessous du chiffre normal de 0,60.

Une cause d'erreur inverse est beaucoup plus fréquente au cours des azotémies : c'est l'existence de propriétés précipitantes du sérum vis-à-vis du cholestérol, d'un pouvoir cholestérolitique négatif du sérum qui tend à diminuer le taux de la cholestérolémie.

On sait en effet que, pratiquement insoluble dans l'eau, le cholestérol est dissous dans le plasma à la faveur de substances dites hydrotropes (VILLARET, CHABROL, JUSTIN-BESANÇON et CHARONNAT [300]). Normalement, il existe un équilibre entre ces substances et le taux du cholestérol, si bien que cette substance est en solution stable. Dans certains états pathologiques, des perturbations physico-chimiques du plasma modifient les conditions de solubilité du cholestérol : la solution, désormais instable, a tendance à précipiter. C'est ce qu'a montré avec clarté la recherche du pouvoir cholestérolitique du sérum, imaginée par LOEPER et LEMAIRE [180] et largement reprise par L. TIXIER [282-284] et ses collaborateurs, S. de SÈZE, ECK et DESBORDES [98].

Nous n'insisterons pas ici sur les conditions qui modifient les propriétés lytiques du sérum ; elles paraissent vraisemblablement liées aux caractères des albumines sériques, à la teneur du sérum en corps azotés non protéiques

et peut-être aux variations de la réserve alcaline (ECK et DESBORDES, MAURIAC et SERVANTIÉ, DEMENIER).

Ce qui est certain, c'est que le sérum des azotémiques présente très fréquemment un pouvoir cholestérolytique négatif. Il est donc nécessaire de tenir compte de ce fait dans l'interprétation des dosages de cholestérol chez les azotémiques, puisque « la surcharge cholestérinique des humeurs peut être masquée par l'inaptitude physico-chimique du sérum à dissoudre un excès de cholestérine » (TIXIER, de SÈZE et ECK).

La preuve peut en être donnée : lorsqu'on soumet un azotémique à un traitement (extrait de cynara) qui élève le pouvoir cholestérolytique du sérum, on observe en général, une augmentation du taux du cholestérol.

Nous ne saurions insister ici sur les rapports entre la cholestérolémie et la lipidémie totale ou les diverses fonctions lipidiques que l'on peut isoler chimiquement (acides gras, lécithine). Les modifications de ces rapports paraissent d'un grand intérêt dans le déterminisme de certaines perturbations fréquemment associées à l'azotémie (œdème, hypertension artérielle) ; mais leur interprétation pathogénique est actuellement trop imprécise pour que nous en puissions tirer des déductions sur l'état fonctionnel des synergies qui régissent le métabolisme lipidique. Nous nous bornons à signaler que l'élévation de la lipidémie accompagne habituellement l'hypercholestérolémie et que les variations du cholestérol et des lipides totaux restent habituellement parallèles (WIDAL, A. WEILL et LAUDAT [308]).

2. Données expérimentales sur la cholestérolémie dans les azotémies.

Au cours de l'azotémie transitoire, déterminée par l'hyperthermie provoquée, la cholestérolémie ne semble pas avoir été étudiée, mais RIVOIRE et L. BINET ont signalé une élévation légère des lipides totaux.

Au cours des *azotémies aiguës*, aboutissant en quelques jours vers la mort, les résultats sont variables et imprécis.

Chez le *chien*, JUSTIN-BESANÇON [157] a constaté une diminution progressive de la cholestérolémie à la suite de la ligature des uretères.

	Avant	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour
I.....	—	1,50	0,90	0,88	—
II.....	—	1,60	1,05	1	0,95

Chez le *lapin*, dans les expériences rapportées plus haut, nous avons observé :

- aucune modification de la cholestérolémie chez les animaux sacrifiés vingt-quatre heures après ligature des uretères ;
- Une légère élévation de la lipidémie totale et de la cholestérolémie chez les animaux sacrifiés quarante-huit heures après la ligature des uretères.

Au cours des *azotémies lentes*, MAURIAC a observé une augmentation progressive de la cholestérolémie chez un lapin atteint de néphrite subaiguë par nitrate d'urane. DARRAPSEN et FLORIO [87] ont constaté, chez le chien atteint de néphrite chronique, une hypercholestérolémie manifeste, suivie d'une phase d'hypocholestérolémie précédant la mort.

Pour relier entre eux ces faits expérimentaux, peu nombreux et apparemment disparates, il faut les rapprocher des modifications anatomiques de la cortico-surrénale : l'élévation de la cholestérolémie semble traduire la phase initiale d'hyperplasie ; l'hypocholestérolémie paraît dépendre des lésions dégénératives terminales.

3. Données cliniques relatives à la cholestérolémie dans les azotémies.

a) *Azotémies aiguës*. — Au cours des *azotémies aiguës* d'origine exclusivement rénale, la cholestérolémie semble

avoir été très peu étudiée. Dans le seul cas de néphrite aiguë, que nous ayons pu observer (Obs. XIII), chez une enfant de 12 ans, la cholestérolémie atteignait 2 gr. 81 pour une azotémie de 1 gr. 55, vers le huitième jour de la maladie. Dans la suite, la néphrite évolue sur un mode sub-aigu et l'hypercholestérolémie se maintient.

Peut-on en rapprocher les *azotémies aiguës transitoires* de la spirochétose ictérigène, malgré la complexité d'une atteinte simultanément hépato-rénale et la coïncidence de l'ictère ?

Nous notons toutefois chez un de nos malades, mort au cours d'un ictère grave spirochétosique avec anurie, une diminution considérable de cholestérol, à 1 gr. 10.

Dans d'autres observations, concernant des spirochétoses ictérigènes ayant évolué favorablement après une poussée d'azotémie notable, nous constatons l'élévation progressive de la cholestérolémie au cours de la période de régression de l'azotémie.

b) *Azotémies chroniques*. — C'est au cours des *azotémies chroniques du mal de Bright* que la cholestérolémie a été le plus étudiée. Les observations de CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT ont été complètement confirmées par les travaux ultérieurs de SCHMIDT, de SISTO [274], de FLEMING [107], d'ASHE et BRUGER [9], de SERANE [268-269]. L'élévation de la cholestérolémie est fréquente quoique modérée ; habituellement le taux oscille entre 2 et 3 gr.

Lorsque l'azotémie est inférieure à 1 gr., on observe avec une égale fréquence des taux élevés ou normaux de cholestérol ; lorsque l'azotémie atteint 1 à 2 gr., l'hypercholestérolémie est extrêmement fréquente ; souvent la mesure du pouvoir cholestérololytique du sérum révèle une tendance précipitante nette et un court traitement (extrait hépatique, cynara) rétablissant l'équilibre humoral fait apparaître une cholestérolémie plus élevée. Du point de vue clinique

ces hypercholestérolémies coïncident en général avec des azotémies bien tolérées, parfois véritablement latentes.

Dans les azotémies plus importantes, et surtout lorsqu'une rétention uréique, même modérée, détermine des troubles importants (amaigrissement, anémie, troubles digestifs, torpeur intellectuelle) qui laissent facilement présager une issue fatale prochaine, la cholestérolémie s'abaisse et parfois tombe au-dessous du taux normal. C'est donc à juste titre que Guy LAROCHE et GRIGAUT, ASHE et BRUGER et bien d'autres considèrent l'hypocholestérolémie des brightiques comme un signe de très sombre pronostic.

RÉMOND et COLOMBIÈS [252] constatent que *l'abaissement de la cholestérolémie est souvent inversement proportionnel* à celui de l'azote résiduel ; ils proposent d'explorer les fonctions hépatiques au cours des azotémies par le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{N. résiduel}}$ dont la valeur normale est 16 à 18. L'abaisse-

ment de ce rapport aurait une valeur pronostique péjorative et indiquerait une insuffisance hépatique importante.

Si le taux de l'azote résiduel peut explorer, dans une certaine mesure, la fonction uréogénique du foie, nous ne pensons pas que l'on puisse faire complètement dépendre les modifications de la cholestérolémie d'une déficience hépatique. Certes, l'insuffisance protéocrasique du foie peut modifier les conditions de solubilité du cholestérol ; mais nous pensons que l'hypocholestérolémie traduit surtout une déficience cortico-surrénale, de même que l'élévation notable de la cholestérolémie semble témoigner, au cours des azotémies, de la suractivité fonctionnelle de cette glande ; et ceci en accord avec les données cytologiques.

Cependant l'observation de RÉMOND et COLOMBIÈS garde tout son intérêt, car les fonctions cortico-surrénales interviennent indirectement au cours des diverses activités hépatiques, de l'uréopoièse en particulier, en assurant la recharge glycogénique, ainsi que nous le verrons plus loin.

c) *Etats pré-azotémiques*. — A côté des azotémies brightiques, il existe une grande variété de néphropathies ou de néphrites, sans azotémie notablement élevée, mais qui sont souvent le prodrome d'une rétention uréique plus importante. Il est intéressant d'envisager dans ces cas les modifications de la cholestérolémie et d'en critiquer l'interprétation.

Dans les *néphropathies albuminuriques ou hématuriques* l'élévation du cholestérol, selon SÉRANE, est très fréquente, mais pourrait souvent relever d'une atteinte hépato-vésiculaire associée.

Dans les *néphropathies hypertensives*, de même que dans les hypertensions artérielles avec un minimum d'atteinte rénale, la cholestérolémie est tantôt normale, tantôt manifestement élevée. Les statistiques ne s'accordent pas sur la fréquence de l'hypercholestérolémie chez les hypertendus et ne font guère état du pouvoir cholestérolitique du sérum, pourtant indispensable pour une appréciation correcte.

Dans les *néphrites hydropigènes albuminuriques*, WIDAL, A. WEILL et LAUDAT ont insisté, dès 1912, sur la fréquence de l'hyperlipémie et de l'hypercholestérolémie. Actuellement on tend à considérer que les élévations importantes du cholestérol sanguin coïncident avec un déséquilibre protido-lipidique analogue à celui de la *néphrose-lipoïdique*, dépendant dans une certaine mesure de l'insuffisance thyroïdienne.

Par contre, lorsque l'œdème semble sous la seule dépendance de la rétention hydro-chlorurée, sans altération de la protidémie, la cholestérolémie reste habituellement normale.

En résumé, dans un grand nombre de ces états, qui pré-ludent si souvent au brightisme azotémiant, la cholestérolémie paraît très fréquemment élevée.

Partage-t-elle avec l'hypercholestérolémie des azotémies une pathogénie univoque et exclusivement surrénale ? Doit-elle être considérée comme le témoin de la suractivité

fonctionnelle de cette glande dans un mécanisme antitoxique d'une sensibilité extrême, intervenant au moindre trouble des fonctions rénales ?

S'agit-il au contraire de faits disparates, comme le pense SÉRANE, relevant de causes très diverses ? Ainsi l'hypercholestérolémie des œdémateux relèverait surtout de l'insuffisance thyroïdienne ; celle de certains diathésiques albuminuriques, volontiers goutteux, uricémiques ou oxalémiques, dépendrait souvent d'une atteinte hépato-vésiculaire ; celle des azotémiques seulement reconnaîtrait une origine surrénale.

Il est malheureusement impossible de répondre actuellement avec certitude à un problème aussi complexe.

Quoi qu'il en soit, l'hypercholestérolémie garde toute sa valeur dans les mécanismes antitoxiques au cours des azotémies. « Compatible avec de véritables guérisons cliniques, elle semble bien conférer à la maladie rénale un caractère manifeste de latence. Dès lors, l'augmentation du cholestérol sérique, chez les néphrétiques, bien loin de présenter toujours un caractère défavorable, nous apparaît au contraire, chez certains malades, comme un mécanisme de défense... Ainsi dans sa lutte souvent longue contre les progrès de l'intoxication, l'organisme des azotémiques disposerait de deux mécanismes de défense capables d'assurer sa protection pendant un temps plus ou moins prolongé, mécanismes différents suivant les prédispositions héréditaires ou acquises, mais pouvant aussi associer leurs effets : l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie. » (SÉRANE).

D. ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE.

Il ne semble donc pas douteux que la cortico-surrénale intervienne activement au cours des azotémies et que les variations de la cholestérolémie soient un témoin de cette activité, tantôt exaltée, tantôt défaillante.

Il importe maintenant de préciser le mécanisme de cette intervention et d'en étudier les conséquences.

1. Intervention de la cortico-surrénale dans les mécanismes antitoxiques.

Avant que l'on ait observé les modifications surrénales au cours des azotémies. LÉON BERNARD et BIGART [27] avaient insisté sur la suractivité fonctionnelle des glandes surrénales, et particulièrement de la corticale, au cours des intoxications les plus diverses, en particulier, au cours de l'intoxication saturnine : les modifications cytologiques sont exactement superposables à celles qui furent décrites quelques années plus tard par DARRÉ dans l'urémie lente : hyperplasie et hyperspongiocytose.

Dans des conditions expérimentales analogues, l'hypercholestérolémie a été observée par LASKOWNIKI [179] et par SOKOLOV [275]; ce phénomène est vraisemblablement en rapport avec la suractivité de la cortico-surrénale.

Des travaux récents insistent sur l'action antitoxique de l'extrait cortical (BENETANO, GAINA et OPRISIU [20]); cette action s'exercerait en particulier sur les dérivés de la malonylusée, dont on peut rapprocher la toxicité de celle des poisons de l'urémie (BAYARD [16]).

Enfin, il est indéniable que l'insuffisance cortico-surrénale détermine un état de sensibilité extrême aux intoxications. Cette notion clinique, bien établie chez les addisoniens, a pu être précisée expérimentalement : la dose mortelle d'histamine pour le rat surrénalectomisé est sept à dix fois plus faible que celle qui tue l'animal normal (PERLA et GOTTEMAN).

On peut donc présumer, de ce qui précède, que les fonctions cortico-surrénales interviennent au cours des mécanismes antitoxiques des azotémies.

2. *Intervention de la cortico-surrénale dans le métabolisme des déchets azotés.*

Il est un fait actuellement bien établi, c'est l'élévation de l'azotémie au cours de l'insuffisance surrénale. Ce fait a été signalé, chez les addisoniens, par GAILLARD [114], par SICARD et HAGUENAU [270], par MOZER [217], tout récemment encore par BROUSTET, TRAISSAC et SARIC [51] ; on l'observe également au cours des insuffisances surrénales aiguës ou suraiguës. Il s'agit en général, d'une élévation de l'urée aux environs de 1 à 2 gr. Dans une observation récente de RATHERY, Jean HESSE et ROY [250], concernant un cas typique de maladie d'Addison, l'urée atteint 1 gr. 90 et l'azote polypeptidique s'élève à 0 gr. 110. Certains tendent d'ailleurs à rattacher à l'hyperazotémie les accidents digestifs et nerveux de l'insuffisance surrénale.

L'expérimentation permet de reproduire cette élévation de l'azotémie : PORAK et CHABANIER [236] observent une azotémie de 1 gr. 60 chez un lapin surrénalectomisé. MARSHALL et DAVIS [202] rapportent que chez le chat l'ablation des deux surrénales détermine une élévation rapide de l'urée sanguine qui atteint 1 gr. 44 à 1 gr. 65 au moment de la mort de l'animal. JOELSON et SCHORR [154], chez un chien surrénalectomisé ayant survécu cinq jours, observent l'ascension de l'azotémie de 0 gr. 35 à 2 gr. 64.

Inversement, chez les animaux ayant subi la surrénalectomie et présentant les troubles habituels du métabolisme azoté, l'administration de cortine régularise l'équilibre azoté. Cette action de l'hormone cortico-surrénale sur l'azotémie est si nette qu'elle sert de base à la définition de l'unité-chien de PFIFFNER, SWINGLE et VARS, quantité minimum d'hormone qui, par kilo d'animal décapsulé, maintient l'animal en survie avec conservation de son poids et de son taux d'urée sanguine.

3. *Mécanisme de l'intervention de la cortico-surrénale dans le métabolisme des déchets azotés.*

Il est donc incontestable que la cortico-surrénale prend une part importante dans le métabolisme des déchets azotés ; son intervention semble complexe et paraît porter à la fois sur l'élimination de l'urée par le rein et sur la fonction uréogénique du foie.

a) *Action de la cortico-surrénale sur l'élimination rénale de l'urée.* — Tous les auteurs qui ont observé l'azotémie déterminée par l'insuffisance surrénale ont noté l'absence de signes d'atteinte organique du rein : les urines ne contiennent ni albumine, ni cylindres ; l'examen anatomo-pathologique du rein ne peut relever aucune lésion permettant d'expliquer le trouble éliminateur.

Par contre, ils ont observé une diminution notable de la concentration uréique des urines, contrastant avec l'élimination exagérée des chlorures. Il s'agirait donc d'une véritable « insuffisance fonctionnelle des reins » s'exerçant électivement vis-à-vis de l'urée, plutôt que d'une azotémie extra-rénale.

b) *Action de la cortico-surrénale sur la fonction uréogénique du foie.* — L'élévation de l'azote résiduel et de la polypeptidémie au cours de l'insuffisance surrénale fait songer à l'intervention de la cortico-surrénale dans le processus d'uréogénèse. PUTSCKOW et KRASNOW ont souligné l'insuffisance uréopoiétique du foie chez les animaux ayant subi l'ablation des surrénales.

Si le glycogène hépatique intervient dans le processus d'uréogénèse, cette action de la cortico-surrénale s'explique facilement en raison du contrôle important que cette glande exerce sur la fonction de fixation des glucides par le foie et de formation du glycogène.

BRITTON et SILVETTE [49] ont montré que la surrénalectomie bilatérale détermine rapidement l'hypoglycémie et la disparition des réserves glycogéniques du foie. D'autre part, les animaux décapsulés sont incapables de reconstituer le glycogène, soit aux dépens de l'acide lactique libéré par la combustion du glycogène musculaire (DIAZ, de FLORA), soit aux dépens de solutions glucosées administrées (VERZLAR et LOST). Inversement l'hormone corticale favorise la reconstitution du glycogène hépatique et le rétablissement de l'équilibre azoté semble parallèle à l'amélioration du métabolisme glucidique.

D'autre part la cortico-surrénale semble intervenir dans la fonction lipodiérétique du foie dont nous avons souligné l'atteinte au cours de l'urémie : NEUBAUER et PORGE [219], en effet, ont observé que l'administration d'extrait cortico-surrénal empêche la dégénérescence graisseuse du foie de se produire au cours de l'intoxication phosphorée ; or, nous avons montré que la surcharge graisseuse du foie dans l'urémie relève d'un mécanisme identique, en liaison intime avec les troubles du métabolisme glucidique. D'autre part, dans l'observation d'urémie cholériforme de CHABROL et PORIN, la stéatose hépatique semble sous la dépendance de l'insuffisance surrénale.

Enfin, l'insuffisance surrénale semble s'accompagner d'une diminution des corps qui interviennent dans les processus d'oxydo-réduction ; on a signalé la diminution du glutathion et de la cystéine, avec augmentation du soufre neutre (BINET, RIVOIRE), la diminution de la vitamine B2 et de la vitamine C.

c) *Mécanisme de la régulation du métabolisme azoté par la cortico-surrénale.* — L'intervention de la cortico-surrénale dans le métabolisme azoté se produit donc selon un mécanisme très complexe portant à la fois sur l'élimination rénale de l'urée et sur l'uréogénèse hépatique.

Il est vraisemblable que cette intervention soit *sous la dépendance du mécanisme régulateur que la cortico-surrénale exerce vis-à-vis du chlore, ou plus exactement du chlorure de sodium*, dont il existe une déperdition considérable au cours de l'insuffisance surrénale.

On observe en effet que tous les troubles de l'insuffisance surrénale s'amendent partiellement par administration de chlorure de sodium, et en particulier, les troubles du métabolisme glucidique (GLATZEL et FREY [128-129], MARANON [197-198]).

C'est donc une véritable fonction de régulation du métabolisme général que possède la cortico-surrénale ; il est remarquable en effet que l'administration de doses massives d'extraits surrénaux ne détermine pas de phénomènes « d'hypercorticosurrénalisme » véritables, inverses de ceux que l'on observe dans l'insuffisance surrénalienne.

E. CONCLUSIONS.

En rapprochant les diverses recherches cliniques, anatomiques, physiopathologiques, on est conduit à reconnaître à la cortico surrénale un rôle important dans les mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.

Un premier faisceau de faits met en lumière la suractivité fonctionnelle des surrénales, dont les modifications hyperplasiques semblent se déclencher selon un mécanisme extrêmement sensible, dès le début de la plus légère perturbation de l'équilibre azoté. Cette suractivité fonctionnelle de la cortico-surrénale, dont l'hypercholestérolémie paraît être un témoin fidèle, se prolonge pendant toute la durée de l'hyperazotémie et semble conférer à ce trouble humoral un caractère de véritable latence. Bref, la suractivité des fonctions corticales semble caractériser la phase de tolérance des azotémies.

Un second groupe de faits évoque la défaillance des fonctions surrénales, à la phase terminale des azotémies, lorsqu'elles déterminent des phénomènes toxiques : lésions dégénératives, nécrose hémorragique de la cortico-surrénale, hypocholestérolémie en témoignent. D'autre part, on ne peut s'empêcher de rapprocher certaines manifestations cliniques (troubles digestifs et nerveux) de l'insuffisance surrénale des troubles que déterminent les azotémies.

Enfin, l'étude physiopathologique montre que la cortico-surrénale semble intervenir dans le processus d'uréogénèse hépatique qui paraît être le mécanisme antitoxique physiologique par excellence le plus efficace dans les azotémies. La régulation du métabolisme glucidique et lipidique par la cortico-surrénale et l'intervention de cette glande dans les processus d'oxydo-régulation donnent une explication satisfaisante de cette « insuffisance hépatique terminale » sur laquelle nous avons insisté, caractérisée par l'incapacité du foie à utiliser le sucre protéidique, les graisses et les solutions glucosées qui peuvent être administrées.

II. — Intervention des autres glandes endocrines.

Nous ne possédons actuellement aucun indice de l'intervention éventuelle des fonctions endocrines du *pancréas*, des *parathyroïdes* et des *glandes génitales* au cours des azotémies.

Quelques indices peuvent faire croire que les *fonctions thyroïdiennes* sont ralenties au cours de l'intoxication azotée.

Dans l'azotémie déterminée par l'hyperthermie provoquée L. BINET et RIVOIRE ont signalé des modifications cytologiques de la thyroïde qui évoquent l'insuffisance fonctionnelle de cette glande.

Certains cliniciens (SERANE, MUSSO-FOURNIER) paraissent attacher un certain rôle à l'hypothyroïdie dans le déterminisme des œdèmes et de l'hypercholestérolémie au cours des néphrites hydropigènes. L'insuffisance thyroïdienne est

manifeste au cours de la néphrose lipoidique et l'opothérapie thyroïdienne fait régresser le déséquilibre protido-lipidique humoral.

Il n'est d'ailleurs pas étonnant que l'hypothyroïdie et la suractivité cortico-surrénale puissent s'observer simultanément, en raison de l'antagonisme fonctionnel de ces deux glandes : mais une telle différence dans l'activité de ces glandes paraît impliquer une régulation supérieure.

III. — Intervention de l'hypophyse.

En présence d'une synergie endocrinienne on doit toujours se poser la question de l'intervention éventuelle de l'hypophyse, susceptible par ses multiples hormones et en particulier ses « stimulines » de déterminer la suractivité fonctionnelle de telle ou telle glande.

Nous nous sommes posé ce problème et nous pensons, à la faveur de certains faits bien établis, pouvoir soulever quelques hypothèses.

A. LES FAITS.

L'hypophyse intervient-elle dans le métabolisme azoté ? — Cela est très vraisemblable ; HOUSSAY et BIASOTTI [151] ont pu observer que certains extraits anté-hypophysaires activent les échanges azotés. Mais on ignore tout actuellement du mécanisme de cette fonction hypophysaire, si elle intervient directement ou par l'intermédiaire du métabolisme synergique des glucides.

L'hypophyse est-elle modifiée dans les azotémies ? — Cela est également très vraisemblable. L'examen systématique de l'hypophyse à l'autopsie des brightiques a révélé la fréquence des modifications consistant en une *hyperplasie des cellules basophiles*, qui peut prendre parfois un caractère adénomateux.

Cette même anomalie a été observée, avec une égale fréquence, à l'autopsie de malades hypertendus, non azotémiques, et ceci souligne encore la similitude des réactions endocriniennes des hypertendus sans rétention azotée notable et des brightiques azotémiques.

Enfin, M. HERLANT [147-148], chez le rat soumis à une azotémie expérimentale a observé une augmentation considérable du nombre des cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse. Il considère que ces modifications cytologiques dépendent de l'acidose, car il a pu les reproduire par le jeûne et en acidifiant les humeurs par l'administration de solution d'acide chlorhydrique.

Nous avons repris ces recherches chez le lapin en déterminant une azotémie rapidement mortelle par ligature des deux uretères. Nous n'avons obtenu que des résultats imprécis ; dans certains cas nous avons observé une hyperplasie manifeste des cellules éosinophiles, mais nous avons toujours remarqué le nombre très restreint des cellules chromophobes, témoignant vraisemblablement de la suractivité fonctionnelle du lobe antérieur. Les lobes intermédiaire et postérieur ne nous ont pas paru présenter de modifications notables.

Nos observations ne sont pas forcément contradictoires de celles de HERLANT. On sait en effet que, selon Rémy COLLIN, la cellule anté-hypophysaire passe successivement par les stades chromophobe, éosinophile et basophile ; le premier stade traduirait le repos fonctionnel de la cellule, les deux derniers, l'activité sécrétoire. Or, nous avons sacrifié nos animaux vingt-quatre ou quarante-huit heures après la ligature des uretères : il est donc possible que l'hyperplasie éosinophile observée ne soit que la phase initiale des modifications cytologiques qui aboutissent à l'hyperplasie basophile.

B. LES HYPOTHÈSES.

Il semble donc très vraisemblable que le lobe antérieur de l'hypophyse intervienne au cours des azotémies ; mais nous ne pouvons formuler que des hypothèses sur le mécanisme de cette intervention.

a) *Le rôle de la cortico-stimuline* (ou l'effet corticotrope de la sécrétion anté-hypophysaire) semble très important. Il est frappant en effet, de considérer qu'un processus identique détermine expérimentalement l'hyperplasie basophile du lobe antérieur de l'hypophyse et l'hypertrophie cortico-surrénale. D'ailleurs, avec toutes les réserves qu'il faut formuler à cet égard, on admet que l'hormone corticotrope est sécrétée par les cellules basophiles de l'hypophyse antérieure. Il est remarquable en effet que les hyperplasies cortico-surrénales coïncident habituellement avec le basophilisme hypophysaire : ceci s'observe fréquemment à l'autopsie d'hypertendus, de brightiques, de malades morts en état d'urémie par compression des uretères et se manifeste d'une façon particulièrement frappante dans le syndrome de CUSHING.

Il est donc vraisemblable que l'une des fonctions particulières de l'hypophyse au cours de l'urémie soit de présider à l'hyperplasie cortico-surrénale. On ne saurait l'affirmer car l'hyperplasie basophile de l'hypophyse peut être secondaire à certaines perturbations endocriniennes (THOMPSON et CUSHING, KRAUS).

b) *L'intervention de l'hypophyse dans les modifications du métabolisme glucidique* au cours des azotémies est également vraisemblable.

L'effet diabétogène de certains extraits anté-hypophysaires, signalé par HOUSSAY et BIASOTTI a été analysé de façon assez complète. L'hyperglycémie semble due à une subs-

ance qui détermine électivement une mobilisation intense des réserves glycogéniques hépatiques (ANSELMINO et HOFFMANN [4-5-6] et qui paraît agir en synergie avec l'adrénaline (LONG et LUKENS [195] ; KEPINOV). Par ailleurs, BERRY et RATHERY [30] ont signalé que l'injection de certains extraits anté-hypophysaires peuvent élever de 100 à 200 % le taux du sucre protéidique.

Aussi peut-on formuler l'hypothèse que le lobe antérieur de l'hypophyse intervient, au début de l'urémie aiguë, dans le processus de mobilisation des réserves glucidiques si intense et si général, affectant les réserves glycogéniques du foie et des muscles et les réserves protéidoglucidiques.

c) *Les hormones anté-hypophysaires peuvent-elles jouer un rôle dans le phénomène d'hyperplasie hépatique*, que nous avons souligné, marqué par l'importance du processus de division cellulaire dans la région périportale du lobule hépatique chez les lapins soumis à une urémie aiguë ? C'est une hypothèse que nous devons envisager : en effet, les travaux de Noël FIESSINGER en collaboration avec P. MORICARD [104] et C. M. LAUR [103] ont insisté sur la stimulation des processus de réparation hépatique par les extraits anté-hypophysaires.

IV. — Intervention du système neuro-végétatif.

On ne saurait terminer l'étude d'une aussi vaste synergie endocrinienne sans envisager le rôle du système neuro-végétatif.

La physiologie générale nous apprend en effet que toute régulation hormonale, si large soit son autonomie, subit le contrôle du système nerveux et qu'inversement les glandes endocrines exercent une action régulatrice sur le système neuro-végétatif.

L'influence du système vago-sympathique sur le métabolisme azoté a été envisagé par KASANU TASHIRO. Cet auteur a observé que l'excitation du pneumogastrique détermine l'augmentation de l'azote non protéique du sérum et que l'excitation du sympathique en provoque la diminution. Chez les animaux néphrectomisés l'excitation du pneumogastrique entraîne l'augmentation de l'azote résiduel sans augmentation de l'urée, c'est-à-dire, entrave le processus d'uréogénèse.

Nous pensons que ces observations prennent toute leur valeur en regard de l'intervention du système neuro-végétatif sur le métabolisme glucidique, ou plus précisément sur le processus de glycogénolyse. Le sympathique semble en effet, présider à la mobilisation du glycogène, dont l'utilisation semble nécessaire au bon fonctionnement de l'uréopoièse.

Il faut en effet souligner, avec PENDE et BUFANO [232], le caractère synergique des fonctions cataboliques du foie (activités diastasique, glycogénolytique, désaminante...), favorisées par le tonus ortho-sympathique ; inversement les fonctions anaboliques antagonistes (glycogénèse) sont activées par le tonus vagal.

La régulation nerveuse des fonctions hépatiques n'est pas indispensable puisque les fonctions de cette glande peuvent s'exercer malgré l'énervation complète de l'organe ; cependant le contrôle neuro-végétatif paraît utile, car il semble parer aux modifications trop brutales des divers métabolismes sous l'influence de variations brusques des activités physio-pathologiques ; il semble intervenir continuellement pour rétablir la constance du milieu intérieur.

CHAPITRE QUATRIÈME

Conclusions.

L'analyse du mécanisme humoral antitoxique au cours des azotémies nous a révélé successivement l'existence :

- *de modifications profondes du métabolisme glucidique ;*
- *de la suractivité de certaines fonctions hépatiques ;*
- *de l'intervention d'un mécanisme régulateur neuro-endocrinien.*

1^o Le foie constitue la pièce fondamentale de ce mécanisme antitoxique complexe, qui consiste :

- *essentiellement dans la suractivité de l'uréopoièse devant un processus de désassimilation azotée exagérée,*
- *accessoirement dans la neutralisation par glycuco-conjugaison des corps toxiques d'origine intestinale.*

2^o Cette fonction antitoxique du foie paraît dépendre :

- *d'une part, de modifications circulatoires importantes dans le domaine hépto-portal.*
- *d'autre part, d'une activité cellulaire bio-chimique, liée à l'utilisation des glucides et dans laquelle interviennent vraisemblablement diverses substances activant les processus d'oxydo-réduction et, peut-être, certaines « hormones hépatiques ».*

3° *Le mécanisme régulateur neuro-endocrinien assure l'équilibre nécessaire du métabolisme glucidique.*

D'une part, le tonus du sympathique, renforcé vraisemblablement par l'action synergique de l'adrénaline et d'une hormone anté-hypophysaire favorise la glycogénolyse (qui se traduit par l'hyperglycémie). La mobilisation du glycogène musculaire, des réserves protéido-glucidiques et peut-être des réserves lipidiques semble relever du même processus.

D'autre part, la suractivité fonctionnelle de la cortico-surrénale, favorisée peut-être par une hypothyroïdie synergique, préside à la resynthèse du glycogène aux dépens du sucre protéidique, de l'acide lactique et peut-être des graisses du sang.

Ces deux processus physiologiques opposés, loin de se contrarier l'un l'autre, concourent en un mécanisme régulateur, contribuant à maintenir l'équilibre du métabolisme glucidique, malgré l'intensité des combustions, et à assurer les fonctions antitoxiques du foie.

En effet, la suractivité fonctionnelle de la cortico-surrénale n'inhibe en aucune manière la glycogénolyse, mais reconstitue sans cesse les réserves glycogéniques du foie. Si l'intervention des fonctions cataboliques est indispensable au jeu du mécanisme antitoxique, l'activité des fonctions anaboliques est non moins nécessaire pour en assurer la durée : l'intensité des combustions est telle qu'il faut alimenter sans cesse le foyer sous peine de voir le feu s'éteindre rapidement.

4° *Au cours de l'évolution de l'urémie, le mécanisme humoral antitoxique peut passer deux phases successives :*

- *la phase active*, correspondant à la période de tolérance de l'azotémie, est caractérisée par l'équilibre du métabolisme glucidique, soumis aux mécanismes régu-

lateurs supérieurs, et par le jeu satisfaisant des fonctions antitoxiques du foie ;

- *la phase d'inhibition*, contemporaine des accidents toxiques de l'urémie, est caractérisée par l'insuffisance fonctionnelle du foie, et par le déséquilibre profond du métabolisme glucidique, vraisemblablement sous la dépendance de la défaillance du mécanisme régulateur neuro-endocrinien.

*
* * *

Nous avons limité volontairement notre étude à l'élimination détournée des déchets azotés par le tube digestif et aux mécanismes antitoxiques d'ordre humoral, mais le champ des manifestations réactionnelles au cours de l'azotémie semble beaucoup plus étendu :

C'est à peine si nous avons envisagé *l'intervention du métabolisme chloré* ; dont le rôle dans les processus antitoxiques, semble aussi important que celui du glucose. Son étude aurait nécessité la critique préalable de la rétention chlorurée par le rein malade, du problème de l'imperméabilité élective du rein pour le chlorure de sodium. Mais il est d'ores et déjà acquis que les états de désassimilation protéique exagérée déterminent une véritable « rétention active » du chlore, la chloropexie : et les travaux de L. BLUM, de ROBINEAU, de CHABANIER attestent de la valeur antitoxique du chlore et des accidents toxiques de l'hypochlorémie.

Nous avons négligé l'étude des mouvements de la chlorémie dans ses rapports avec les variations de la réserve alcaline. Il y a là cependant un mécanisme fort important de la *régulation de l'équilibre acido-basique*, détruit à la fois par la rétention des radicaux acides et par l'insuffisance ammoniogénétique du rein malade.

Dans le domaine plus limité des azotémies et non de

l'insuffisance rénale, il nous paraît vraisemblable que les *modifications de la leucocytose* peuvent intervenir dans les processus réactionnels antitoxiques : l'augmentation du nombre des globules blancs, la polynucléose neutrophile, parfois une éosinophile discrète, qui s'efface à la période terminale de l'urémie, semblent témoigner d'une suractivité fonctionnelle de la moelle osseuse, en curieuse opposition avec l'anémie importante que présentent souvent ces malades.

CINQUIÈME PARTIE

Les mécanismes antitoxiques
dans le cadre de la clinique et de la
thérapeutique des azotémies.

CHAPITRE PREMIER

Les mécanismes antitoxiques dans la clinique des azotémies.

(Aspects humoraux, cliniques et pronostiques).

Après avoir fait l'étude analytique des mécanismes antitoxiques, à la lumière de l'anatomie pathologique, de l'expérimentation, de la physio-pathologie générale, il est nécessaire d'en donner une esquisse synthétique dans le cadre de la clinique des azotémies.

Ceci est d'autant plus important que les données expérimentales ne sauraient exactement coïncider avec les observations cliniques : d'une part, les conditions de l'intoxication azotée ne sont pas identiques dans l'un et l'autre cas ; d'autre part, on ne peut assimiler exactement les processus réactionnels de l'homme à ceux des animaux de laboratoire.

On ne saurait s'étonner du caractère de latence de ces mécanismes antitoxiques : ils n'ont d'autre expression clinique que l'absence de phénomènes toxiques déterminés par l'azotémie. Aussi avant d'envisager *l'étude symptomatique*, nous considérerons d'abord leur *aspect humoral*, enfin nous terminerons par l'étude critique de l'appoint qu'ils peuvent donner au *pronostic* des azotémies.

I. — Aspect humoral des mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.

A. AZOTÉMIES AIGÜES.

Nous ne reviendrons pas sur les modifications humorales au cours des azotémies post-opératoires, nous manquons de documents sur les caractères évolutifs de certaines modifications humorales au cours des néphrites aiguës.

Par contre, un nombre important de recherches humorales nous permettent cette étude *dans le cadre de la spirochétose ictérique*, bien qu'une atteinte hépatique vienne s'associer au trouble éliminateur. Nous nous bornerons à l'étude corrélatrice des métabolismes des déchets azotés, des glucides et des lipides.

a) Le plus grand nombre des spirochétozes observées en France guérissent : au point de vue humoral, elles semblent présenter *deux phases distinctes*.

Une première période, contemporaine de la phase aiguë, fébrile, est caractérisée par l'élévation de l'azotémie, à un degré plus ou moins considérable, selon l'état des fonctions rénales et l'importance de la désassimilation protéique ; cependant, fait fondamental, le taux de l'azote résiduel s'accroît beaucoup moins que celui de l'urée, traduisant une uréogénie satisfaisante, parfois même exagérée. Pendant cette période l'élévation de la glycémie libre et de la glycémie protéidique est presque constante ; l'hypocholestérolémie est habituelle, contrastant parfois avec une élévation des lipides totaux (NICAUD, LAUDAT et GERBEAUX).

La seconde période, qui se prolonge pendant toute la convalescence est caractérisée par la diminution progressive de l'azotémie et la persistance d'une uréogénie satisfai-

sante. Au cours de cette période la glycémie libre et la protéidoglycémie reviennent à leur taux habituel, alors que la cholestérolémie, non seulement se relève à son niveau normal, mais encore s'élève nettement pendant une durée variable avant de retourner à son taux habituel. En même temps l'hyperlipidémie, disparaît et le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides totaux}}$ se régularise.

Que s'est-il passé ? Dans la première phase, le foie, en présence d'une désassimilation protéique exagérée, a réagi par une suractivité fonctionnelle : la conséquence en a été la mobilisation des réserves glucidiques (hyperglycémie, hypoprotéidoglycémie) et, peut-être, des réserves lipidiques (hyperlipidémie). Dans la seconde phase, la suractivité antitoxique du foie n'ayant plus lieu de s'exercer, le métabolisme glucidique retrouve son équilibre normal.

L'hypocholestérolémie initiale relève d'un mécanisme plus complexe et encore mal élucidé. Il est vraisemblable en effet, que le cholestérol ne se borne pas au rôle de témoin de l'activité cortico-surrénale, sous lequel nous l'avons uniquement envisagé jusqu'ici. Il semble certain que les processus toxiques et les états fébriles entraînent une destruction exagérée de cholestérol : on comprend alors qu'une diminution de la cholestérolémie puisse survenir avant que l'exagération de la cholestérogénèse soit en mesure de faire face aux nouveaux besoins.

L'hypercholestérolémie secondaire traduit la suractivité fonctionnelle de la cortico-surrénale, nécessaire pour reconstituer les réserves glycogéniques à la suite d'une spoliation aussi importante.

b) Dans les spirochétoses ictériques, qui évoluent vers la mort, le syndrome humoral est tout différent. Si parfois on peut observer une phase initiale, très brève, caractérisée par les mêmes modifications humorales que dans les cas précédents, bientôt cependant on voit l'azote résiduel s'élever

alors que l'urée s'accroît proportionnellement moins. Le taux du sucre libre s'abaisse rapidement, la glycémie protéidique s'accroît de jour en jour, alors que la cholestérolémie fléchit de plus en plus.

Nous pensons que, dans ce cas, l'insuffisance uréogénique terminale du foie est, en partie, sous la dépendance d'un fléchissement de l'activité cortico-surrénale, qui ne permet plus la resynthèse du glycogène.

Telle est l'évolution schématique du métabolisme glucidique et lipidique dans les deux types anatomo-cliniques des hépato-néphrites spirochétosiques, individualisés par VAGUE : le type hyperplasique avec hyperhépatie, évoluant en général vers la guérison ; le type dégénératif avec insuffisance hépatique de pronostic fatal.

Il nous semble que les différences fondamentales qui séparent ces deux types évolutifs s'expliquent par l'intervention ou la carence du mécanisme régulateur du métabolisme glucidique, dont l'équilibre est nécessaire au jeu de la fonction uropoïétique du foie.

B. AZOTÉMIES CHRONIQUES.

Alors que dans le type d'azotémie aiguë et transitoire déterminée par la spirochétose, on voit *se succéder* les deux phases cataboliques puis anaboliques des fonctions hépatiques, les deux processus de glycogénolyse et de glycogénèse *se superposent* au cours des azotémies chroniques.

a) *Au cours de la période de tolérance des azotémies chroniques*, que caractérise le bon fonctionnement des mécanismes antitoxiques, les processus antagonistes, que nous avons étudiés, maintiennent l'équilibre azoté et l'équilibre glucidique.

Si l'imperméabilité rénale détermine une rétention

urémique plus ou moins élevée, du moins l'uréogénie hépatique est-elle satisfaisante, ainsi qu'en témoigne la stabilisation de l'azote résiduel à un taux voisin de la normale.

Le métabolisme glucidique paraît soumis aux processus régulateurs supérieurs, en raison de la stabilité du taux de sucre libre et protéidique dans le sang. Toutefois l'élévation légère de la glycémie, l'exagération de l'hyperglycémie provoquée, traduisent une légère prépondérance de la mobilisation des réserves glucidiques sur les processus de synthèse. Cependant l'équilibre du métabolisme des sucres est assuré grâce à la suractivité fonctionnelle de la cortico-surrénale, que traduit l'hypercholestérolémie, parfois dissimulée par des propriétés lytiques insuffisantes du plasma.

b) *Lorsque les accidents toxiques des azotémies surviennent* le métabolisme azoté est, en général, profondément troublé : l'azote résiduel s'élève de façon exagérée, témoignant d'une uréogénie imparfaite ; le foie est sans cesse débordé par un surcroît de travail, chaque jour supérieur.

Le métabolisme des sucres échappe aux processus régulateurs, la mobilisation l'emportant de beaucoup sur la reconstitution des réserves glucidiques : la glycémie libre et la protéidoglycémie s'élèvent rapidement, traduisant l'intensité des processus cataboliques et, d'autre part, le déficit de l'utilisation des glucides, vraisemblablement en rapport avec une insuffisance cortico-surrénale terminale, que paraît traduire l'abaissement de la cholestérolémie.

II. — Aspects cliniques des mécanismes antitoxiques.

A. LE PRINCIPAL, PEUT-ÊTRE L'UNIQUE CARACTÈRE CLINIQUE DE CES PROCESSUS ANTITOXIQUES, C'EST LA LATENCE qu'ils confèrent à certaines azotémies, alors qu'un même taux

d'urée détermine des accidents graves chez un autre sujet.

Ces faits sont connus depuis longtemps des cliniciens. Ils ont été décrits par JAVAL [153] sous le nom d'*azotémie ambulatoire*, chez des sujets qui supportent sans en paraître affectés des taux uréiques considérables. WIDAL [306] a de même observé de ces *rémissions temporaires et trompeuses* chez certains brightiques dont les troubles fonctionnels s'amendent alors que l'azotémie ne se modifie pas.

Mais il ne s'agit là que d'une méiopragie extrêmement fragile et la moindre cause intercurrente peut déterminer une rupture soudaine de cet équilibre instable. Alors se déroule, et parfois avec une rapidité foudroyante, le cortège des accidents toxiques de l'azotémie, qui ne tardent pas à conduire le malade vers l'issue fatale.

B. ET POURTANT CERTAINS SYMPTÔMES NE RELÈVENT-ILS PAS DIRECTEMENT OU INDIRECTEMENT DU MÉCANISME ANTI-TOXIQUE HÉPATO-ENDOCRINIEN ?

Nous ne voulons pas revenir sur les troubles digestifs : nous en avons fait la critique et nous avons montré comment l'exagération de l'élimination uréique par le tube digestif paraît être plus nuisible qu'utile.

L'*œdème brightique* ne pourrait-il pas relever d'une rétention chlorée active sous la dépendance de la suractivité cortico-surrénale ? et peut-être la rétention hydrique est-elle favorisée par un déséquilibre protéido-lipidique dû à une hypothyroïdie synergique ?

L'*hypertension artérielle* ne pourrait-elle pas dépendre des modifications structurales de l'hypophyse et de la cortico-surrénale, que nous avons décrites et qui sont identiques à celles que l'on observe dans le syndrome de CUSHING et dans certaines hypertensions solitaires apparemment indépendantes de tout facteur rénal ?

Au cours de l'*infantilisme rénal*, enfin, dont l'azotémie est

généralement tolérée de façon si remarquable, ne pourrait-on pas rendre responsables des troubles du développement et de certaines anomalies métaboliques les modifications structurales et fonctionnelles de l'hypophyse que l'on observe au cours des processus antitoxiques ? Il est vraisemblable, en effet, qu'une déviation de l'activité endocrinienne de l'hypophyse, ait un retentissement considérable sur le développement et la croissance de l'enfant.

III. — Aspects pronostiques des mécanismes antitoxiques.

1. Azotémies des néphrites chroniques.

Le reflet humoral des mécanismes antitoxiques a donné lieu à l'établissement de nombreux index pronostiques, tendant à préciser ou à corriger les règles de WIDAL, basées sur la seule rétention uréique.

CHABANIER et CASTRO GALHARDO [67] considèrent que l'azote résiduel a une valeur pronostique supérieure à celle de la simple rétention uréique ; BECHER et HERMANN insistent sur la signification fâcheuse des amino-acidémies élevées ; PUECH et CRISTOL [237-240] tentent d'édifier le pronostic des néphrites chroniques sur la polypeptidémie ; la réaction xanthoprotéique de BECHER et l'étude de l'indoxy-lémie renseigneraient, selon RATHERY et SIGWALD, mieux que le dosage de l'urée sur l'avenir immédiat du brighitique.

De même, l'abaissement de la cholestérolémie constitue pour GUY LAROCHE et GRIGAUT, pour ASHE et BRUGER, un test de pronostic péjoratif ; il en est de même, selon RATHERY et BORDET, de l'élévation progressive et continue du sucre libre et surtout du sucre protéidique.

Nous pensons que ces recherches ont un réel intérêt dans l'établissement du pronostic d'une néphrite chronique ;

car, ainsi que le font remarquer RATHERY et FROMENT, ces anomalies humorales indiquent « plutôt le degré de l'intoxication de l'organisme — la répercussion sur ce dernier des phénomènes d'intoxication résultant de la lésion rénale — que le degré de cette lésion ».

En réalité, *certaines de ces troubles humoraux attestent de la défaillance du mécanisme antitoxique* (hyperglycémie, hyperprotéidoglycémie, hypocholestérolémie) *et d'autres traduisent les conséquences de cette défaillance sur le métabolisme des déchets azotés* (hyperpolypeptidémie, élévation de l'azote résiduel). Le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{N. résiduel}}$ de RÉMOND et COLOMBIÈS tente d'unir ces deux ordres de tests.

En conclusion, nous pensons que ces index pronostiques ne sauraient modifier les barèmes de WIDAL que dans la mesure où ils traduiraient une défaillance manifeste des mécanismes antitoxiques pour une azotémie modérée : alors que les lois de WIDAL indiqueraient une survie notable, ils pourraient faire escompter l'issue fatale pour une plus brève échéance.

Par contre, la persistance des mécanismes antitoxiques au cours des azotémies très élevées, ne saurait modifier favorablement les indications pronostiques tirées du dosage de l'urée sanguine. Il serait en effet imprudent de vouloir substituer des considérations d'ordre théorique aux règles de WIDAL, si généralement fidèles, qui sont le fruit d'une longue expérience clinique.

2. Azotémies aiguës.

Il en est tout autrement *au cours des azotémies aiguës*, dans lesquelles le pronostic, ne pouvant être porté sur la seule élévation de l'urée sanguine, peut trouver quelque assise dans l'estimation de l'efficacité des mécanismes antitoxiques.

C'est particulièrement le cas des azotémies post-opératoires, qui relèvent, non d'une imperméabilité rénale, mais d'une protéidolyse excessive. Tôt ou tard le rein arrivera à débarrasser l'organisme de l'excès d'urée ; le pronostic repose donc entièrement sur les fonctions hépatiques qui transforment les substances intermédiaires de dégradation des albumines, particulièrement toxiques, en urée, corps beaucoup moins nocif. Aussi, dans ce cas, l'élévation de l'urée sanguine paraît être un signe de pronostic plutôt favorable, car elle témoigne de la suractivité de la fonction uréogénique du foie, et semble le corollaire d'une diminution de la polypeptidémie (P. DUVAL).

CHAPITRE SECOND

La thérapeutique antitoxique des azotémies.

Nos recherches sur les mécanismes antitoxiques trouvent une conclusion pratique sur le plan thérapeutique. Il nous paraît en effet nécessaire, d'associer au traitement classique des azotémies, une thérapeutique tendant à renforcer les mécanismes antitoxiques spontanés vis-à-vis des conséquences de l'imperméabilité rénale.

Nous ne prétendons nullement ouvrir ainsi une nouvelle voie thérapeutique : de nombreux traitements, utilisés avec succès dans les azotémies depuis de longues années, nous paraissent agir en stimulant les réactions spontanées de l'organisme. Nous voulons surtout insister ici sur la nécessité d'associer systématiquement la thérapeutique antitoxique aux prescriptions hygiéno-diététiques et à la cure de diurèse, bases fondamentales du traitement des azotémies.

Les prescriptions hygiéno-diététiques ne sauraient en aucune manière être négligées.

Trop souvent l'expérience clinique montre l'influence fâcheuse du surmenage ou des écarts de régime dans l'évolution des azotémies. Il nous semble en effet, que ces facteurs d'aggravation interviennent surtout en déterminant un fléchissement soudain de la résistance de l'organisme à l'intoxication azotée.

Dans l'établissement du régime alimentaire, la restriction azotée a pour corollaire l'augmentation de la ration en hydrates de carbone et en graisses, corps hautement énergétiques, dont l'abondance est nécessaire au bon fonctionnement des mécanismes antitoxiques.

Un régime légèrement chloruré doit être souvent maintenu chez les azotémiques non œdémateux, selon la remarque de WIDAL et de PASTEUR-VALLERY-RADOT, ceci en accord avec les données récentes sur l'intervention du chlore dans certains mécanismes antitoxiques.

Parmi les médications diurétiques classiques, certaines ne paraissent pas agir directement en stimulant la sécrétion rénale, mais indirectement, soit en modifiant les conditions mécaniques du transit de l'eau (Maurice VILLARET) soit en améliorant le métabolisme des déchets azotés ; elles semblent donc relever plutôt de la thérapeutique antitoxique, dans son sens le plus large.

La thérapeutique antitoxique comprend d'une part, les procédés favorisant l'élimination des déchets azotés par l'émonctoire digestif et d'autre part, diverses médications qui tendent surtout à stimuler les mécanismes antitoxiques humoraux et à permettre ainsi à l'organisme de tolérer les conséquences de l'insuffisance rénale.

I. — Stimulation de l'élimination gastro-intestinale.

Nous avons vu que l'élimination gastro-intestinale de l'urée existe dès la phase initiale de l'azotémie. C'est à cette période qu'elle aurait théoriquement le maximum d'efficacité si ce processus vicariant ne se trouvait pas compensé par la résorption des déchets azotés toxiques au cours de la traversée intestinale.

C'est pourquoi AUGUSTE [12-13] a proposé le *drainage*

duodénal systématique chez les azotémiques : on peut ainsi soustraire à la résorption intestinale 500 à 1.000 cmc. d'un liquide riche en urée. Cette élimination uro-toxique par le tubage d'EINHORN, appliquée de longues heures pendant plusieurs jours consécutifs détermine une amélioration nette de l'état général, la disparition de certains troubles fonctionnels pénibles et parfois une diminution appréciable de l'azotémie.

CHIRAY et MATTEI-SEMIDEI [81] conseillent cette thérapeutique ; PÉKÉLIS [231] propose d'en renforcer l'effet en stimulant l'élimination biliaire par l'administration de cholérétiques. Cependant CHABROL, CHARONNAT et COTTET [73] formulent quelques réserves : ils se demandent si une cholérèse prolongée, en dérivant le véhicule hydrique au profit de l'émonctoire hépatique, n'est point sans danger pour un rein malade, qui doit suppléer par son débit à l'insuffisance de sa concentration.

II. — Stimulation des mécanismes humoraux antitoxiques.

Ici la thérapeutique s'adresse à un mécanisme particulièrement complexe : elle doit donc n'en négliger aucune partie afin d'en améliorer le fonctionnement.

A. CERTAINES CORRECTIONS DU DÉSÉQUILIBRE PHYSICO-CHIMIQUE DES HUMEURS sont nécessaires et en particulier l'*alcalinisation* doit être mise en jeu pour lutter contre l'acidose, conséquence directe de l'insuffisance rénale, ainsi que l'ont souligné récemment L. BINET et MAREK.

B. L'APPORT DE CERTAINES SUBSTANCES, que l'organisme utilise dans les processus antitoxiques est non moins indispensable.

Nous n'envisagerons pas ici les indications de la *rechloru-*

ration, puisque nous avons éliminé de notre travail le problème de l'intervention du chlore au cours des mécanismes antitoxiques. C'est cependant un point très important à considérer et qui a été bien précisé par de nombreux travaux cliniques et expérimentaux.

L'*apport de glucides* est indispensable en raison de la consommation considérable de ces corps au cours du fonctionnement des mécanismes antitoxiques.

Nous avons déjà insisté sur l'importance de la *ration hydrocarbonée* du régime des azotémiques.

L'*administration de solutions glucosées par voie parentérale* est indispensable et doit être abondante chez les grands azotémiques présentant une intolérance gastrique absolue et des évacuations intestinales incessantes qui rendent inutilisables l'ingestion perorale et l'instillation rectale.

Chez les azotémiques ne présentant pas de troubles digestifs, les solutions glucosées semblent également très utiles, car elles fournissent une ration glucidique plus directement utilisable que l'apport hydro-carboné de l'alimentation. L'administration par voie digestive semble suffisante dans la plupart des cas.

L'*injection intraveineuse de solutions glucosées hypertoniques* a été préconisée en raison de son action diurétique.

Cependant elle ne paraît pas sans danger : chez certains malades, elle peut déterminer des accidents de shock ; dans certains cas, elle peut entraîner des phénomènes d'inhibition rénale : diminution de la diurèse, parfois même anurie transitoire (RATHERY et BOUCHERON [248], CHALIER [76]), accidents qui ont pu être reproduits expérimentalement par BOUCKAERT, de NOYER et Van OOSTVELOT [47].

Cependant ROCH, MARTIN et SCICLONOFF [258-259] ont insisté récemment sur l'action favorable d'injections intraveineuses *très lentes* de solutions glucosées hypertoniques chez les brightiques hypertendus. Ces auteurs n'ont observé

aucun incident sérieux grâce à une technique précise et minutieuse.

Le sérum glucosé hypertonique à 20 % est chauffé préalablement à la température de 37°-37°5 et placé dans un flacon « thermos » ou dans un récipient entouré de coton; un compte-goutte règle l'admission du liquide de telle sorte que 400 cmc., représentant la dose quotidienne, s'écoulent dans la veine en une heure ou une heure et demie. Ces injections intraveineuses sont renouvelées pendant une quinzaine de jours consécutifs.

Les effets de la cure se traduisent avant tout par une amélioration de l'état général : réveil de l'appétit, disparition de la torpeur, de l'insomnie, des céphalées, gain de poids. La diurèse ne paraît pas influencée. Le taux de l'urée sanguine ne se modifie guère : parfois, il présente une élévation paradoxale, transitoire, suivie d'une baisse légère. En résumé « le malade s'améliore, tout en gardant le plus souvent un taux d'urée élevé ».

Il est curieux de constater que MARTIN et SCICLOUNOFF [204], ayant voulu vérifier expérimentalement l'efficacité du sérum glucosé au cours de la néphrite uranique expérimentale, ont abouti à un échec. Nous-même avons éprouvé le même insuccès en traitant par le sérum glucosé hypertonique des lapins ayant subi la ligature des uretères. Dans ces deux types d'insuffisance rénale aiguë, l'administration de glucose ne modifie pas la survie. Nous pensons que ce fait, apparemment paradoxal, s'explique facilement, car, dans ces azotémies aiguës, une insuffisance hépatique terminale se déclare très précocement et ne permet pas l'utilisation des glucides.

C. — LA STIMULATION DES FONCTIONS HÉPATIQUES nous paraît constituer le point crucial de la thérapeutique antitoxique des azotémies. La suractivité fonctionnelle du foie ne nécessite pas seulement un surcroît de glucides, mais

encore une stimulation particulière; dont le processus physiologique reste encore très obscur, peut-être de nature hormonale.

L'opothérapie hépatique et certains extraits végétaux nous paraissent doués de propriétés très actives à cet égard.

1. *L'opothérapie hépatique dans les azotémies.*

L'initiative de l'opothérapie hépatique dans les azotémies appartient sans conteste à Maurice VILLARET et à JUSTIN-BESANÇON [295] qui, dès 1925, ont signalé l'influence favorable de l'administration parentérale d'extraits hépatiques sur la diurèse et le taux de l'azotémie. Depuis, Maurice VILLARET et ses collaborateurs n'ont cessé de rappeler cette indication importante de l'opothérapie hépatique.

L'introduction de la méthode de WHIPPLE dans le traitement des anémies brightiques a montré que l'amélioration de l'hématopoïèse s'accompagne d'une transformation de l'état général des malades, parfois d'une diminution de l'azotémie (LIAN et Mlle HEIMANN [187], Marcel LABBÉ, BOLLIN, JUSTIN-BESANÇON et GOUYEN [167]).

Dans les pays de langue allemande, l'opothérapie hépatique des azotémies a été conseillée par BAUER [15] et par NONNENBRUCH et WEISEV [224]; l'école japonaise de SATO [265], insiste sur l'efficacité de « l'hormone antitoxique du foie » au cours de l'azotémie des néphrites expérimentales par les sels d'urane ou de mercure.

Tout récemment, P. DUVAL, GATELLIER, J.-C. ROUX et GOIFFON [95] ont préconisé l'emploi de l'opothérapie hépatique par voie parentérale dans la prévention des accidents toxiques liés à l'azotémie post-opératoire, en accord avec des observations analogues de LANDSBERG.

2. *La phytothérapie des azotémies.*

Les travaux de notre maître L. TIXIER, avec la collaboration de St. DE SÈZE et de ECK [282-284] ont insisté sur un très intéressant processus de « décharge azotée » que détermine l'administration de l'extrait cristallisé de *Cynara Scolymus* chez certains polyscléreux hypercholestérolémiques. Aussi les indications de l'extrait cynarique se sont-elles étendues aux azotémies des brightiques.

Il est incontestable que, dans ces conditions, cette médication a donné entre les mains de M. TIXIER et de son école des résultats très favorables, d'ailleurs très comparables à ceux de l'opothérapie hépatique.

3. *Etude physiologique de l'action de l'opothérapie hépatique et de la phytothérapie dans les azotémies.*

L'opothérapie hépatique et la phytothérapie paraissent agir selon un mécanisme physiologique très voisin et assez complexe, intéressant à la fois :

- la régulation du métabolisme azoté ;
- la régulation du métabolisme du cholestérol ;
- la régulation de la diurèse.

a) *Régulation du métabolisme azoté.* — C'est là l'action fondamentale de ces thérapeutiques, qui stimulent électivement la fonction uréogénique du foie et déterminent un accroissement de l'azote uréique aux dépens de l'azote résiduel et de la polypeptidémie.

Ce mécanisme a été bien mis en évidence par P. DUVAL et ses collaborateurs, dans le traitement de l'azotémie post-opératoire. Nous l'avons constamment retrouvé chez les azotémiques que nous avons soumis à ces médications.

Lorsque les fonctions rénales ne sont pas gravement per-

turbées, l'élévation du taux de l'urée sanguine est transitoire et fait figure d'une véritable « décharge uréique » ; lorsque le pouvoir concentrateur du rein est très diminué, l'élévation du taux uréique peut persister longtemps et contraste d'une façon paradoxale avec les modifications favorables de l'état général et des troubles fonctionnels.

b) *Régulation du métabolisme du cholestérol.* — Les modifications du métabolisme azoté sont suivies de près par une élévation progressive de la cholestérolémie à la faveur d'une augmentation du pouvoir cholestérolitique du sérum. S'il s'agit d'une azotémie transitoire, sans atteinte rénale définitive, le taux de la cholestérolémie régresse peu à peu, le sérum gardant des propriétés lytiques importantes ; s'il s'agit d'une azotémie permanente en rapport avec une sclérose rénale définitive, l'hypercholestérolémie persiste, tant que le sérum conserve un pouvoir solvant suffisant, et témoigne vraisemblablement de la suractivité cortico-surrénale nécessaire.

c) *Régulation de la diurèse.* — Chez les malades dont le rein n'est pas gravement atteint, l'opothérapie hépatique et la phytothérapie déterminent souvent, avec un certain retard sur les modifications humorales envisagées précédemment, une amélioration très notable de la diurèse, qui peut atteindre 2 lit. 1/2 à 3 litres environ.

Chez les brightiques azotémiques, habituellement polyuriques et dont le rein a perdu sa souplesse, cette action diurétique est beaucoup moins nette, mais s'ébauche parfois cependant.

Le mécanisme de l'action diurétique des extraits hépatiques est encore assez obscur, mais semble résider pour une grande part, dans l'amélioration de l'étape hépatique du transit de l'eau. Nous avons en effet signalé que la fermeture du système sphinctérien sus-hépatique paraît constituer

le premier temps de la fonction antitoxique du foie au cours des azotémies. Aussi la correction du déséquilibre azoté doit-elle entraîner la suppression du barrage sus-hépatique et de son retentissement circulatoire.

Il est donc nécessaire, non seulement de reconstituer les réserves glucidiques de l'organisme, mais encore de stimuler la cellule hépatique, afin de pouvoir utiliser celles-ci.

Cependant dans les cas graves, s'accompagnant d'une insuffisance uréogénique importante, nous pensons qu'il est prudent d'employer exclusivement l'opothérapie hépatique et de l'utiliser à hautes doses, par voie parentérale. Dans ces cas où la défaillance hépatique est imminente la thérapeutique stimulante doit faire place à la médication substitutive dont seule peut se prévaloir l'opothérapie hépatique.

D. THÉRAPEUTIQUE HORMONALE DES AZOTÉMIES.

Nous avons insisté sur le fait que le foie n'assure pas à lui seul le mécanisme antitoxique mais qu'il agit en synergie avec tout un groupe de glandes endocrines. Ceci nous paraît suffisant pour légitimer les tentatives de thérapeutique hormonale des azotémies.

a) *L'insuline* a été préconisée par MAURIAC [208-209] et ses élèves, au cours des néphrites chroniques et plus récemment par LAMBRET et DRIESSENS [171], associée à l'administration de solutions glucosées et chlorurées, dans le traitement de l'azotémie post-opératoire.

b) *L'extrait cortico-surrénal* a été utilisé avec succès par A. VALERIO [289] dans un cas d'azotémie cholériforme gravissime et par LARGET et LAMARE [175] dans un cas de néphrite aiguë. Nous pensons qu'il s'agit là d'un traitement héroïque, particulièrement intéressant, de certaines azotémies suraiguës avec défaillance complète des mécanismes antitoxiques;

c) *La transfusion sanguine* agit vraisemblablement selon un mécanisme assimilable aux actions hormonales : son emploi dans les anémies brightiques a souvent heureusement modifié l'état général et parfois entraîné une diminution de l'azotémie (FLANDIN et TZANCK [106], P.-E. WEIL et LAMY [304]).

d) *L'emploi de certaines vitamines*, dont l'action est si voisine de celle des hormones, se justifie d'autant plus que la diététique rigoureuse à laquelle sont soumis les azotémiques ou les troubles digestifs qu'ils éprouvent peut déterminer de véritables carences. En particulier, nous pensons que l'administration de la *vitamine B2*, si nécessaire dans le métabolisme glucidique, et de la *vitamine C*, qui tient une place si considérable dans les processus d'oxydo-réduction, ne peuvent que favoriser les thérapeutiques précédemment envisagées.

CHAPITRE TROISIÈME

Observations.

Il est difficile de saisir, en clinique, le reflet humoral des mécanismes antitoxiques au cours des azotémies.

Bien des observations, parmi celles que nous présentons, peuvent paraître insuffisantes ou d'interprétation discutable. Nous pensons cependant qu'un faisceau de trois ou quatre observations comparables peut avoir une valeur démonstrative suffisante.

Nous étudierons successivement les mécanismes antitoxiques humoraux :

- au cours des *hépto-néphrites et des néphrites aiguës* ;
- au cours des *néphrites chroniques* ;
- au cours du traitement des azotémies par *l'opothérapie hépatique ou la phytothérapie*.

I. — Hépto-néphrites et néphrites aiguës.

Un ictère grave spirochétosique, ayant abouti à la mort quatre jours après le début d'une anurie presque complète, donne un tableau complet des troubles humoraux qui traduisent la défaillance des mécanismes antitoxiques :

OBSERVATION I

M. Tav..., 27 ans, robuste et vigoureux, prenant fréquemment des bains de piscine, ressent brusquement le 21 août

1937 une céphalée violente accompagnée de courbatures douloureuses. Il est admis le 23 août à l'hôpital Ambroise-Paré, dans le Service du Dr JACQUET.

La congestion du visage, la constitution en trois jours d'un ictère franc, l'existence d'une réaction méningée discrète et l'ébauche d'un syndrome hémorragique font porter le diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique, qui fut d'ailleurs confirmé par le séro-diagnostic.

Le 25 août, se précisent les éléments d'un syndrome rénal qui deviendra prédominant : la diurèse fléchit brusquement à 250 cmc. et l'azotémie s'élève à 0,95. Le lendemain l'anurie est absolue. Les jours suivants la diurèse reprend, très insuffisante (75 à 100 cmc.), avec une très faible concentration uréique ; l'azotémie s'élève rapidement, s'accroissant d'un gramme environ par jour ; des vomissements et la diarrhée apparaissent, prenant rapidement un caractère hémorragique ; le hoquet est incessant.

Le malade meurt le 30 août, dans un état de torpeur semi-comateuse, couvert de givre d'urée, présentant des hémorragies multiples profuses. L'azotémie atteignait alors 5 gr. 04.

Le traitement a consisté dans l'administration quotidienne de 1 litre de sérum glucosé isotonique par voie hypodermique et de 40 cmc. de sérum salé hypertonique à 20 % en deux injections intraveineuses. Urotropine. Sérothérapie antispirochétosique.

EXAMENS HUMORAUX.

	Urines			Sang			
	Quantité en cc.	Urée	Chlo- rures	Urée	Gly- cémie	Cholest.	Cl. globulaire Cl. plasmatique
24 août...	1.000	—	—	—	—	—	—
25 août...	250			0,95			
26 août...	anurie						
27 août...	75			2,97		1,10	
28 août...	100	16	2,7	3,42	1,20		$\frac{1,36}{2,61} = 0,52$
29 août...	75	11,5	2,05	4,30	1,60		$\frac{1,20}{2,22} = 0,53$
30 août...	80	18,9	1,46	5,04			

	26 août	28 août
<i>Globules rouges</i>	5.340.000	5.320.000
Hb	90 %	90 %
V G.	0,84	0,84
<i>Globules blancs</i>	12.000	32.000
Poly. neutrophiles	84	83
— éosinophiles	0,5	0
— basophiles	0	0
Mononucléaires	15,5	9,5
Lymphocytes	0	0
Cellules de Turck	0	5
Métamyélocytes neutro	0	2,5

Il s'agit évidemment d'un cas complexe caractérisé avant tout par une défaillance hépato-rénale complète. Cependant nous pensons que l'hypocholestérolémie précoce et que la chloropénie persistante, malgré la rechloruration témoignent d'une insuffisance des fonctions cortico-surrénales, qui a peut-être sa part dans le défaut d'utilisation des glucides, marqué par l'hyperglycémie, et dans la rapidité du dénouement fatal.

Les modifications de la leucocytose sont remarquables : en deux jours le nombre des polynucléaires neutrophiles a triplé ; il en est de même des leucocytes mononucléés dont un tiers a pris la forme de résistance dite « cellule de Turck ».

*
* *

A l'opposé de cette observation nous relatons deux cas de spirochétose ictérique ayant évolué vers la guérison.

OBSERVATION II

M. Cri..., 26 ans, tueur aux abattoirs, entre dans le Service du Professeur Maurice VILLARET à Necker, le 28 septembre 1936 pour une céphalée violente et des myalgies diffuses. Malgré l'absence d'ictère et de signes méningés, le diagnostic

de spirochétose anictérique pseudo-grippale est porté en raison du métier du malade et d'une note hémorragique marquée par des épistaxis et des gingivorragies. Le 30 septembre, l'azotémie atteint 0,66. Ultérieurement, l'inoculation des urines et le sérodiagnostic confirment le diagnostic clinique.

	Urée	Cholestérol
30 septembre	0,66	—
6 octobre	0,65	—
13 octobre	0,32	—
18 octobre	0,22	3,45

OBSERVATION III

M^{me} Cha..., 45 ans, ouvrière dans une boyauterie, est admise dans le Service du Professeur Maurice VILLARET à Necker, le 26 mai 1937, pour un état fébrile accompagné de céphalée et de douleurs violentes dans les membres inférieurs. Le lendemain, l'apparition d'un ictère franc, sur un fond légèrement congestif et d'une poussée d'herpès, qui devient bientôt hémorragique, fait porter le diagnostic de spirochétose, en raison du métier de la malade.

Le 28 mai, l'urée sanguine atteint 1,67. C'est d'ailleurs son taux maximum, car les jours suivants l'azotémie décroît pour se stabiliser aux environs de 0,40 à partir du 7 juin.

Le sérodiagnostic de MARTIN et PETTIT est positif.

Traitement :

Extrait hépatique concentré (correspondant à 120 gr. de foie frais par jour) ;

Sérum glucosé hypertonique à 20 % intraveineux : 20 cmc. du 29 au 31 mai ;

Sirop de sucre — goutte à goutte rectal glucosé. Urotropine.

	Urée	Cholest.	Glycémie	Chlorémie
28 mai	1,65	1,50	—	—
29 mai	1,30	—	—	$\frac{1,42}{2,98} = 0,47$
31 mai	0,72	—	—	—
1 ^{er} juin	0,50	2,61	0,91	—
7 juin	0,38	3,73	0,85	—
15 juin	0,40	3,57	—	—
22 juin	0,50	2,80	—	—
29 juin	0,40	2,64	—	—

	Le 28 mai 1937	Le 10 juin 1937
Globules rouges	4.180.000	3.210.000
Hb.....	85 %	70 %
Globules blancs	15.000	5.400
Poly. neutrophiles.....	86	67
— éosinophiles	1	4
— basophiles	1	1
Mononucléaires.....	9	16
Lymphocytes	3	7
Myélocytes neutrophiles....	0	2
Cellules souches	0	2

Voici donc deux observations de spirochétose ictérique qui présentent un point commun : une très forte hypercholestérolémie au cours de la régression de l'azotémie. Nous pensons qu'une élévation aussi importante du cholestérol n'est pas uniquement sous la dépendance des modifications humorales communes aux convalescences des maladies fébriles aiguës, mais qu'elle relève de la mise en train, avec un certain retard, d'un mécanisme antitoxique. Il est d'ailleurs remarquable que, dans l'observation III, la cholestérolémie ne régresse qu'à partir du moment où le taux de l'urée est stabilisé.

* * *

Dans une néphrite subaiguë survenue après une pneumonie nous observons la même évolution de la cholestérolémie :

OBSERVATION IV

M. Th..., 41 ans, manœuvre, entre le 13 avril à l'hôpital Ambroise-Paré dans le Service du Dr JACQUET. La maladie a débuté brusquement, le 5 avril, par un frisson violent, un point de côté sous-mamelonnaire gauche, une poussée thermique à 39°8.

A l'entrée du malade le diagnostic de pneumonie du sommet gauche est porté, confirmé par l'examen bactériologique des crachats. La défervescence tarde à se produire, un épanchement séro-fibrineux se produit et va persister quelques jours. La température revient à la normale le 18 avril, c'est-à-dire le treizième jour de la maladie.

Entre temps on est frappé par la teinte bouillon sale des urines. Après la défervescence les urines restent albumineuses et contiennent de nombreuses hématies. La tension artérielle est élevée : 17 1/2 - 8.

	Urée	Cholest.	Glycémie
20 avril.....	1,49		
27 avril.....	0,75	1,84	
10 mai	0,47		0,91
28 mai	0,41	2,63	0,91

Le 27 juin, les urines ne contiennent ni sang ni albumine ; tension artérielle : 15-6 ; urée : 0,36.

Là encore l'élévation de la cholestérolémie lors de la régression de l'azotémie semble traduire l'intervention retardée de la cortico-surrénale dans les mécanismes antitoxiques.

II. — Néphrites chroniques.

Les observations suivantes ont trait à des malades atteints de néphrite chronique ou subaiguë et envisagent la période terminale de l'évolution, marquée par des modifications humorales traduisant le fléchissement des mécanismes antitoxiques : hyperglycémie libre et protéidique ; hypocholestérolémie.

A. Les deux observations suivantes mettent en valeur la signification très sombre de l'élévation progressive de la glycémie libre et protéidique au cours des néphrites chroniques.

OBSERVATION V

M. Bon..., 41 ans, est admis le 18 mai 1936 dans le Service du Dr JACQUET, à Ambroise-Paré, pour mal de Bright.

La maladie semble avoir succédé à un épisode fébrile, avec localisation pulmonaire, survenu en janvier. Dès le mois de février le malade présente des œdèmes malléolaires, un essoufflement facile, un foie douloureux ; il maigrit ; l'urée atteint 0,90. Albuminurie.

A son entrée à l'hôpital le diagnostic de néphrite azotémique hypertensive est confirmé.

Les urines sont abondantes (1.500 à 2.000 environ), contiennent 0 gr. 50 à 1 gr. d'albumine et des cylindres.

L'hypertension artérielle (24-14) s'accompagne d'une insuffisance cardiaque marquée par la dilatation du cœur, la tachycardie, l'élévation de la tension veineuse (19) et l'hépatomégalie. Les œdèmes paraissent dus en partie à cette insuffisance cardiaque : ils régressent par le repos au lit et les tonicardiaques.

Pendant les vingt premiers jours, du 18 mai au 8 juin, on observe une réduction progressive de l'azotémie sans modification notable de la glycémie et de la cholestérolémie.

A partir du milieu de juin, sans cause apparente, l'azotémie augmente, s'accompagnant d'une élévation progressive de la glycémie libre. Le malade quitte l'hôpital sur sa demande le 30 juillet 1936.

Nous apprenons son décès en fin de juillet 1936.

	Urée	Glycémie	Cholestérol
	—	—	—
18 mai	1,08		
22 mai	0,95		
30 mai	0,87	0,95	1,87
8 juin	0,69	0,70	1,23
16 juin	1,10	0,90	1,73
23 juin	0,94	1,24	1,77
30 juin	1,39	1,31	1,65

Les modifications de la cholestérolémie sont peu importantes et difficiles à interpréter. Cependant l'absence d'hy-

percholestérolémie et la tendance légère à l'hypocholestérolémie devait faire réserver le pronostic.

Dans la seconde quinzaine de juin l'élévation progressive de la glycémie annonce la poussée d'azotémie qui sera mortelle.

OBSERVATION VI

M^{me} Rob..., 32 ans, est atteinte de néphrite chronique hypertensive rapidement évolutive. En 1933 elle subit une décapulation rénale dans le Service du Professeur MARION à Necker.

Le 15 décembre 1936 elle est admise dans le Service du D^r LAEDERICH à Necker, en pleine défaillance cardiaque, marquée par une dyspnée vive, un gros foie douloureux, un bruit de galop qui accompagne un double souffle de la base. La réaction de Bordet-Wassermann est négative. Urée sanguine : 0,58.

A partir du début de janvier 1937 l'azotémie s'élève rapidement (1^{er} et 6 janvier : 1 gr. ; 15 janvier : 2 gr. 75 ; 17 janvier : 3 gr.), déterminant des troubles fonctionnels très pénibles (anorexie, nausées, lassitude extrême, insomnie nocturne, crampes musculaires) et un syndrome hémogénique marqué par des épistaxis répétés, des taches purpuriques sur le dos des mains et la paroi abdominale. Temps de coagulation : 11 minutes ; temps de saignement : 8 minutes.

Bientôt se déclare un état de cachexie foudroyante avec amaigrissement et émaciation extrêmement rapide, aboutissant à la mort le 20 janvier 1937.

Le traitement a consisté :

- 1° dans l'administration de tonicardiaques qui ont fait partiellement régresser les signes de défaillance myocardique ;
- 2° dans de petites transfusions associées à la vitamine C : 0 gr. 30 par jour. Sous cette double influence le temps de saignement se raccourcit à 2 minutes 1/2 ;
- 3° dans l'opothérapie hépatique associée au sérum glucosé, à la période terminale, sans action appréciable.

EXAMENS HUMORAUX le 17 janvier 1937.

Urée.....	3 gr.
Cho'lestérol.....	1,87
N. polypeptidique.....	0,230
Sucre libre	1,37
Sucre protéidique	3,05
Globules rouges.....	1.740.000
Hb.....	45 %
V. G.....	1,20
Globules blancs	22.000
Poly. neutrophiles	86
— éosinophiles	3
Mononucléaires	8
Lymphocytes	3
(absence de myélocytes et d'hématies nucléées).	

numération faite quelques jours après le début du traitement par l'extrait hépatique).

Le syndrome hémogénique, l'anémie, l'élévation considérable des polypeptides, l'élévation du taux du sucre libre et protéidique font un faisceau de signes traduisant une insuffisance hépatique importante.

Il est intéressant de noter le parallélisme entre l'amaigrissement intense et les signes humoraux de protidolyse intense (élévation des polypeptides et du sucre protéidique).

RATHERY et BORDET ont publié de nombreuses observations comparables à celle-ci où l'élévation du sucre protéidique pouvait être considérée comme un signe de très sombre pronostic.

Inversement la diminution du taux du sucre protéidique paraît indiquer une rémission dans l'évolution d'une néphrite chronique. BORDET, dans sa thèse, publie une observation (n° XXXVI) concernant une néphrite chronique hypertensive qui a présenté une phase de rémission clinique caractérisée, du point de vue humoral, par la diminution du sucre protéidique et l'élévation de l'azotémie :

	Urée	Sucre libre	Sucre protéidique
3 janvier 1922.....	1,30	1,03	2,33
24 janvier 1922.....	1,92	1,03	1,33

Cette élévation paradoxale de l'urée sanguine s'explique vraisemblablement par une meilleure uréogénie favorisée par l'utilisation plus complète des glucides, dont témoigne la diminution du sucre protéidique.

Ces exemples montrent donc la part importante que prend le foie et le métabolisme des glucides dans les mécanismes antitoxiques.

*
* * *

B. Une autre série d'observations met en valeur la signification pronostique extrêmement péjorative de l'*hypocholestérolémie*.

OBSERVATION VII

M. Heu..., 52 ans, ébéniste, souffre depuis le début de l'année 1936 de céphalée, accompagnée de bourdonnements d'oreilles ; il se plaint d'une frilosité excessive, d'une diminution de l'acuité visuelle, d'amblyopie ; il perd l'appétit et éprouve de fréquentes crises diarrhéiques.

Il est admis le 24 mai 1936 dans le Service du Dr JACQUET à Ambroise-Paré en raison d'une recrudescence très marquée de la diarrhée et de l'apparition de vomissements incessants.

Les jours suivants la diarrhée s'atténue mais les vomissements se répètent plusieurs fois dans la journée et présentent un caractère porracé puis fécaloïde ; l'examen de l'abdomen ne révèle rien d'anormal. Poumons, cœur, système nerveux normaux.

Il semble s'agir d'un syndrome azotémique pur, marqué par les troubles digestifs, la somnolence, l'hypothermie. L'azotémie atteint 3 gr. 25. Cependant il n'y a ni myosis, ni prurit, ni hoquet.

Les urines sont abondantes (2 litres) avec concentration

urémique suffisante (23,75 %). Elles ne contiennent ni cylindres ni albumine.

Il n'y a pas trace d'œdème. La tension artérielle est plutôt basse : 11-8.

Malgré la rechloruration (20 cmc. de sérum salé hypertonique par voie intraveineuse et 1 litre de sérum physiologique par voie sous-cutanée) et les tonicardiaques, après une ébauche de rémission, les vomissements reprennent et la mort survient le 27 mai 1936.

	Urée	Glycémie	Cholestérol
24 mai	3,25		
25 mai	3,60	1,08	
26 mai	3,11		1,34
27 mai	3,65		
Globules rouges			3.940.000
Globules blancs.....			13.200
Poly. neutrophiles.....			79 %
Mononucléaires			21
Lymphocytes			21

L'autopsie ne constate aucune lésion du tube digestif permettant d'expliquer les vomissements. Par contre, les reins sont volumineux et durs à la coupe.

L'examen histologique des reins révèle l'existence d'une fibrose discrète et d'un œdème assez accusé du tissu interstitiel ; il est impossible d'interpréter certaines lésions de l'épithélium tubulaire en raison de nombreuses altérations cadavériques : les glomérules sont normaux.

OBSERVATION VIII

M. Cro..., âgé de 60 ans environ, entre dans le Service du Professeur Maurice VILLARET à Necker le 10 avril 1937 dans un état de cachexie profonde.

C'est un ancien brightique hypertendu, dont le cœur semble fléchir : bruits sourds et rapides. Tension artérielle : 15-7.

Les urines contiennent des traces d'albumine.

L'urée sanguine atteint 0,95.

Bientôt des vomissements apparaissent, puis se répètent ; le malade, hypothermique, est plongé dans un état de torpeur

coupé de crises d'agitation anxieuse ; la respiration prend le type de Cheyne-Stokes et la mort survient dans le collapsus le 30 avril 1937.

Un examen de sang fait le 20 avril montre :

Urée.....	1,22
Cholestérol.....	0,90
Glucose.....	0,82

De ces deux observations personnelles, nous pouvons rapprocher les cas observés par :

OBSERVATION IX

MERKLEN, FONCIN et ADNOT. — Néphrite azotémique avec confusion mentale et urémie musculaire.

Urée.....	5,75
Cholestérol.....	1,20

Le malade meurt le lendemain.

OBSERVATION X

Etienne BERNARD, LAUDAT et P. GAUTHIER-VILLARS. — Glomérulo-néphrite subaiguë mortelle chez une tuberculeuse :

	15 février	20 février	28 février	7 mars	14 mars
Urée	2,08	2,08	2,78	3,38	4,13
Cholestérol	1,78	1,50	1,16	1,12	1,05
Lipides	7,52	5,95	5,90	5,60	6,60

Dans tous ces cas une diminution profonde de la cholestérolémie semble traduire la déchéance progressive des mécanismes antitoxiques et annonce de peu l'évolution fatale.

Nous regrettons cependant de ne posséder aucun document sur les propriétés cholestérololytiques du sérum à cette période terminale.

III. — La thérapeutique antitoxique des azotémies.

Après avoir étudié l'influence du sérum glucosé au cours d'une néphrite mercurielle aiguë, nous rapporterons diverses observations d'hépatonéphrites ou de néphrites traitées par l'opothérapie hépatique ou l'extrait de *Cynara*, en insistant plus particulièrement sur l'action de ces traitements sur les mécanismes antitoxiques.

L'observation suivante souligne l'importance de fournir du glucose en abondance au cours de certaines insuffisances rénales aiguës.

OBSERVATION XI

R. CHOISY et M^{lle} E. PERROT [82] rapportent l'histoire d'une femme de 40 ans, qui, ayant absorbé 1 gr. 40 de sublimé dans un but de suicide, présente une anurie mercurielle, avec longue survie pendant plus de six semaines.

La première période de la maladie, d'une durée de dix-huit jours environ est marquée par des vomissements, de la diarrhée, une salivation intense traduisant la gastro-entérite et la stomatite habituelles de l'intoxication mercurielle aiguë. Dès le premier jour l'anurie est absolue et dure pendant six jours. Le sixième jour la diurèse reprend, mais reste insuffisante : 1.000 gr. à 600 gr. avec une concentration uréique assez faible de 7 à 12 %.

L'urée sanguine atteint 0,92 le deuxième jour, 1,43 le troisième jour, 2,63 le quatrième jour.

Du cinquième au douzième jour elle oscille entre 2,60 et 3,30, puis s'élève brusquement pour se stabiliser à partir du seizième jour aux environs de 5 gr.

La seconde partie de la maladie s'étend du dix-huitième au trente-cinquième jour et est caractérisée par la disparition des phénomènes gastro-intestinaux et de la torpeur, par un état d'euphorie remarquable, contrastant avec l'importance de l'azotémie : pendant toute cette phase, en effet, l'urée san-

guine se maintient entre 4,60 et 6,50, en général aux environs de 5 gr.

La troisième partie de la maladie est inaugurée par un accès démentiel violent, pendant lequel la malade reste complètement dévêtue et s'expose au froid pendant de longues heures. Sans que l'azotémie progresse de façon notable on observe une aggravation rapide de l'état général ; des crises d'agitation alternent avec des périodes de prostration et la malade meurt dans un état de collapsus, quarante-sept jours après l'absorption du sublimé.

Voici donc une observation de néphrite mercurielle qui nous montre, après sédation des phénomènes digestifs déterminés par l'action caustique du sublimé, la succession de deux phases bien distinctes : l'une pendant laquelle une azotémie considérable n'a déterminé aucun trouble important et semble avoir été remarquablement tolérée par l'organisme ; l'autre, caractérisée par une aggravation rapide de l'état général, sans modifications importantes du taux de l'urée sanguine.

M. R. CHOISY et Mlle PERROT font suivre leur observation d'un tableau très détaillé des modifications quotidiennes du chimisme humoral et des traitements institués. Ils insistent sur l'hypochlorémie persistante, malgré la rechloruration, sur la correction de l'acidose facilement obtenue par le bicarbonate de soude. Ils semblent ne pas attacher, par contre, une grande importance aux variations de la glycémie et à l'action du sérum glucosé.

Cependant on peut observer que, durant la période de tolérance, la glycémie se maintient nettement au-dessus du niveau normal (1 gr. 15 à 1 gr. 50), vraisemblablement à la faveur des injections quotidiennes et abondantes de solutions glucosées. Inversement, à partir du vingt-neuvième jour, les solutions glucosées sont administrées moins souvent et à dose moins importante : il en résulte un abaissement immédiat de la glycémie aux environs de 1 gr.

et un fléchissement à 0 gr. 81 et à 0 gr. 77 à la période terminale. Cet abaissement de la glycémie précède de peu la phase d'aggravation.

Cette observation peut-elle être interprétée en faisant intervenir les mécanismes humoraux antitoxiques ? Nous le pensons et suggérons l'interprétation suivante, très hypothétique, il est vrai, en l'absence de dosages de l'azote résiduel.

1° *La première période* présente deux phases bien distinctes : la première, d'une durée de douze jours, est caractérisée par le maintien de l'urée sanguine au taux relativement modéré de 3 gr. malgré une anurie presque complète. La seconde phase est marquée par une ascension brusque de l'azotémie aux environs de 5 gr. et précède de peu la période de tolérance.

Faut-il voir ici l'intervention retardée d'un processus antitoxique, améliorant, à la fin de cette période l'uréogénèse hépatique ?

2° *La deuxième période* est caractérisée par la tolérance presque parfaite d'une azotémie s'élevant à 5 gr. Durant la plus grande partie de cette phase, la glycémie reste élevée à la faveur d'une thérapeutique glucosée intense.

Nous pensons que cette recharge glucidique incessante a grandement favorisé le jeu des mécanismes antitoxiques au cours de cette période.

3° *A partir du vingt-neuvième jour* les injections de sérum glucosé sont moins abondantes et moins fréquentes : la glycémie fléchit aux environs de 1 gr. ; le trente-cinquième jour, la malade reste exposée au froid : ces deux faits nous semblent expliquer le fléchissement brutal des mécanismes antitoxiques se traduisant par l'aggravation rapide de l'état général, sans que le taux de l'azotémie se modifie de façon appréciable.

4° *L'examen anatomique* paraît favorable à une telle interprétation : en dehors des lésions gastro-intestinales et rénales habituelles, on a observé une *hypertrophie du foie*, dont le poids atteint 1.450 gr. A l'examen histologique, la structure lobulaire du foie est conservée ; il existe une congestion vasculaire assez nette et une infiltration graisseuse très discrète. Cette hypertrophie hépatique n'est-elle pas la traduction de la première phase réactionnelle et l'infiltration graisseuse commençante n'est-elle pas le témoignage d'une insuffisance hépatique terminale, contemporaine du fléchissement des mécanismes antitoxiques ?

*
* * *

Les observations suivantes envisagent le traitement de certaines néphropathies, néphrites et hépato-néphrites par l'opothérapie hépatique ou l'extrait de *Cynara scolymus* dans le but de stimuler les fonctions hépatiques et dans un cas d'y suppléer.

OBSERVATION XII

Alfredo Gil..., 6 ans 1/2, entre le 3 octobre 1936 dans le Service du D^r TIXIER, aux Enfants-Malades. Il présente une néphrite subaiguë, dont l'étiologie reste indéterminée, marquée par des douleurs lombaires, un certain degré de bouffissure du visage, des traces d'albumine dans les urines. La température se maintient autour de 37°5. L'urée sanguine s'élève à 0 gr. 50 ; la cholestérolémie à 2,18 ; la chlorémie est normale :

$$\frac{2,18}{3,73} = 0,58.$$

Pendant dix jours, du 6 au 17 octobre, Alfredo est soumis au régime lacto-végétarien et au repos absolu au lit : l'azotémie ne se modifie pas ; la cholestérolémie s'élève légèrement à 2,50 ; la glycémie est basse : 0,68.

Du 17 octobre au 10 novembre, l'enfant est soumis chaque jour à une injection intramusculaire de 0 gr. 10 d'extrait cris-

tallisé de *Cynara scolymus* et à un goutte à goutte rectal de sérum glucosé (1/2 litre environ). A la faveur d'une meilleure diurèse, l'azotémie s'abaisse rapidement, en même temps que la cholestérolémie s'élève, en raison de l'augmentation du pouvoir cholestérolitique du sérum :

	Urée	Cholestérol	Pouvoir cholestérolitique
17 octobre.....	0,50	2,50	—
31 octobre.....	0,34	2,92	+ 14 %
10 novembre.....	0,27	3,16	+ 0,10 %

La glycémie se relève à 0,87 puis retombe à 0,72.

L'enfant, considéré comme guéri, est soumis au régime normal, se lève, puis quitte l'hôpital le 28 novembre.

Dans la suite Alfredo est revu, un mois et deux mois après la fin du traitement : l'azotémie se maintient à son chiffre normal, l'hypercholestérolémie régresse lentement, le sérum conservant un pouvoir lytique appréciable :

	Urée	Cholestérol	Pouvoir cholestérolitique
7 décembre.....	0,30	1,87	0
22 décembre.....	0,28	1,53	+ 9,8

N'était le fait qu'il s'agit d'une néphrite *subaiguë*, dont on sait l'évolution possible vers une amélioration spontanée, il faudrait retenir de cette observation l'action très favorable de l'extrait de *Cynara scolymus* sur la diurèse et sur le taux de l'azotémie. Il semble que l'action diurétique soit secondaire à un meilleur fonctionnement hépatique ainsi que le montre l'observation suivante.

Il faut également noter l'hypercholestérolémie spontanée, son accentuation après modification du pouvoir cholestérolitique du sérum et sa disparition, dans les semaines qui suivent le rétablissement de l'équilibre azoté, malgré un pouvoir cholestérolitique important.

Enfin, le taux assez faible de la glycémie, que nous retrouvons dans l'observation suivante, nous a incité à donner des solutions glucosées à notre petit malade.

OBSERVATION XIII

Emilienne Cou..., 12 ans, est admise le 4 mars 1937 à l'hôpital des Enfants-Malades dans le Service du D^r TIXIER, pour néphrite subaiguë post-angineuse.

Elle a présenté en effet, vers le milieu de février, une angine aiguë, avec fièvre à 39°, ayant duré quatre jours environ. Les urines n'ont pas été examinées alors.

Depuis cette date la face est souvent bouffie au réveil ; la petite malade se plaint de céphalées et de nausées fréquentes.

Le diagnostic de néphrite subaiguë s'impose en raison des antécédents, du syndrome urinaire (oligurie, urines foncées contenant des hématies et des cylindres granuleux), de la bouffissure des paupières, de l'hypertension artérielle (15 - 8,5) qu'accompagne une accentuation du deuxième bruit à l'orifice aortique.

Urée.....	1,55
Cholestérol	2,81

Evolution de la maladie :

1. *Pendant les dix premiers jours*, du 4 au 15 mars, Emilienne est soumise au régime lacté intégral, auquel on adjoint bientôt purées et confitures, et garde strictement le lit. Sans autre thérapeutique, la diurèse s'amorce dès le 9 mars et atteint 1.500 gr. le 15 mars. Le poids fléchit de 3 kgr. 600 ; l'albuminurie diminue de 5 et 7 gr. à 1 gr. ; l'azotémie s'abaisse à 1 gr. 05.

2. *Le onzième jour*, trompant la surveillance, Emilienne se lève pendant quatre heures. Rechute immédiate : la diurèse retombe à 500 gr. ; le poids augmente de 1 kgr. 500.

Le 19 mars :

Urée	1,64
Glycémie	0,82
Cholestérol.....	3,87
Pouvoir cholestérolitique	+ 1,20 %

Aux prescriptions hygiéno-diététiques antérieures, on associe chaque jour :

- injection intramusculaire d'une solution de 0,10 cgr. puis de 0,20 cgr. d'extrait cristallisé de *Cynara scolymus* ;
- 0,12 cgr. d'acide ascorbique *per os* ;
- 1 litre de sérum glucosé isotonique par voie rectale.

Ce traitement est suivi pendant vingt jours. La diurèse se relève rapidement, sans dépasser toutefois 1 litre.

Le 30 mars :

Urée.....	0,94
Glycémie.....	0,78
Cholestérol.....	4,28
Pouvoir cholestérolitique.....	+17%

Le 8 avril :

Urée.....	0,65
Glycémie.....	0,64

A partir de cette date l'enfant n'est pas soumise à d'autre médication qu'à l'administration intrarectale de 500 gr. de sérum glucosé isotonique et boit chaque jour 125 gr. de sirop de sucre. L'amélioration se poursuit :

Le 14 avril :

Urée.....	0,42
Cholestérol.....	3,72
Pouvoir cholestérolitique.....	+ 2,50%

3. *Entre le 14 et le 17 avril*, un épisode fébrile, vraisemblablement grippal, se déclare, déterminant une *seconde rechute*, marquée par le fléchissement de la diurèse, l'augmentation de l'albuminurie (5 à 7 gr.), la réascension de l'azotémie :

Le 19 avril :

Urée.....	1,47
N. résiduel.....	0,067

Le traitement consiste uniquement en l'injection quotidienne de 0 gr. 30 d'extrait de cynara, par voie intramusculaire.

La diurèse reprend à nouveau ; l'albuminurie diminue :

Le 7 mai :

Urée.....	1,45
N. résiduel.....	0,031

Emilienne quitte le service le 11 mai, sur la demande de ses parents.

Il s'agit donc d'une néphrite subaiguë post-angineuse, d'abord rapidement résolutive, puis, à la suite de deux rechutes déterminées, l'une par un lever trop précoce, l'autre par un épisode grippal aigu, évoluant vers la chronicité.

Durant toute l'évolution nous avons observé une glycémie plutôt basse (0,82 — 0,78 — 0,64) qui nous a incité à fournir du sucre à notre malade, soit en potion, soit en goutte à goutte rectal.

L'hypercholestérolémie est notée à plusieurs reprises dès l'entrée de la malade à l'hôpital, la cholestérolémie atteint 2,81 ; elle s'élève à 3,87, le 19 mars, et à 4,28 après dix jours de traitement cynarique.

Le premier traitement par l'extrait de *Cynara scolymus* fut décidé à l'occasion de la rechute déterminée par le lever trop précoce : à sa suite, on observe une diminution rapide de l'azotémie, de 1,64 à 0,94 et 0,65, à la faveur d'une meilleure diurèse. Corrélativement la cholestérolémie s'élève de 3,87 à 4,28 à la faveur d'une augmentation du pouvoir cholestérolitique qui passe de + 1,20 % à + 17 %.

Le second traitement cynarique est appliqué à la suite de la seconde rechute, déterminée par un épisode grippal léger. De nouveau, il est suivi d'une amélioration de la diurèse, mais l'urée sanguine ne se modifie pas (1,45 et 1,47), en raison d'une imperméabilité rénale plus marquée ; cependant l'azote résiduel diminue de moitié (0,067 et 0,031).

OBSERVATION XIV

M. Sph..., 34 ans, mécanicien, entre le 24 avril 1937 dans le Service du Professeur Maurice VILLARET à Necker, pour néphrite albuminurique hypertensive.

Sans avoir présenté d'antécédents infectieux ou toxiques

remarquables, le malade se plaint depuis une dizaine de jours de céphalée et de fatigue générale et remarque l'apparition d'œdèmes malléolaires.

A l'entrée du malade à l'hôpital, la diurèse atteint 1.500 gr. ; les urines sont foncées, bouillon sale, contiennent 2 gr. d'albumine par litre. Dans le culot urinaire on n'observe ni cylindres, ni hématies.

Il existe de légers œdèmes de la région malléolaire et un certain degré de bouffissure de la face.

Il existe un clangor du deuxième bruit au foyer aortique, en rapport avec une hypertension artérielle notable : 22-14. Sur un orthodiagramme la silhouette cardio-aortique est normale.

Il n'existe aucun signe clinique d'azotémie. Urée sanguine : 0,40.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Du 24 avril au 10 mai, le malade est soumis à l'opothérapie hépatique par voie parentérale (dose quotidienne équivalant à 60 gr. de foie frais) ; il garde le repos au lit et est soumis au régime lacto-végétarien.

Tous les troubles fonctionnels disparaissent ; la diurèse atteint rapidement 2.500 gr. La tension artérielle s'abaisse à 16-10 ; les œdèmes disparaissent et le poids diminue de 5 kgr. 500.

Les modifications du syndrome humoral sont intéressantes à envisager.

	24 avril	10 mai
Urée	0,40	0,55
N. polypeptidique	0,032	0,040
Glycémie	0,94	1,03
Cholestérol.....	1,87	3,50

L'élévation de l'urée sanguine, sous l'influence de l'extrait hépatique, malgré une amélioration de la diurèse est peut-être à remarquer. Elle fait présumer une meilleure uréogénèse hépatique. Cependant la polypeptidémie, quoique en restant dans les limites normales s'est légèrement élevée. En réalité, la polypeptidémie s'est seulement accrue de 25 %, alors que l'urée sanguine a augmenté de 32 %.

L'hypercholestérolémie est un fait très remarquable,

très comparable à ce que nous avons observé dans les observations de phytothérapie ; malheureusement dans ce cas nous n'avons pu déterminer le pouvoir cholestérolytique.

Quinze jours après, l'azotémie était retombée à 0,43 et la cholestérolémie à 2,58 et le malade quittait l'hôpital en parfait état de santé.

OBSERVATION XV

M^{me} Fav... est atteinte de *néphrite chronique hypertensive* lorsqu'elle est admise dans le Service du Professeur Maurice VILLARET à Necker.

Elle se plaint d'inappétence, de céphalée, de troubles visuels en rapport avec des lésions rétiniennes importantes. Les urines sont abondantes (1.500), pâles, ne contenant que des traces d'albumine ; il n'y a pas d'œdèmes ; le cœur est régulier et semble normal. T. A. : 19-11. Réaction de B.-W. négative.

Durant le mois d'août, la malade est soumise à l'*opothérapie hépatique* en injections intramusculaires (dose quotidienne d'extrait équivalant à 60 gr. de foie frais).

	Urée	Cholest.	Diurèse
Avant le traitement	0,90	2,10	1.500
Après 8 j. de traitement	1,10		2.000
Après 1 mois de traitement	1,15	2,45	2.000

Dans le courant du traitement, la malade observe une sédation remarquable des troubles fonctionnels dont elle se plaignait.

Au cours de la seconde quinzaine d'octobre, la malade est de nouveau soumise à l'*opothérapie hépatique* dans les mêmes conditions et bénéficie de la même amélioration subjective.

	Urée	Polypeptides
Avant le traitement	0,75	0,068
Après 15 jours de traitement	1	0,064

Dans cette observation, l'*opothérapie hépatique* a déter-

miné à deux reprises une amélioration subjective contrastant avec l'élévation paradoxale de l'azotémie.

Il nous paraît très vraisemblable que cette heureuse action soit due à une amélioration de l'uréogénèse. En raison du barrage rénal, elle ne peut se manifester que par une élévation légère de l'urée sanguine. Si nous ne pouvons en donner la démonstration au cours du premier traitement, en raison de l'absence du dosage des polypeptides, on observe que, au cours du deuxième traitement, l'élévation de l'urée sanguine semble se produire au prix d'une faible diminution de la polypeptidémie.

L'opothérapie n'a cependant pas été sans action sur la diurèse : celle-ci, déjà abondante avant le traitement, s'est nettement élevée de 500 gr. après huit jours de traitement.

OBSERVATION XVI

M^{me} Kei..., 50 ans, est admise le 1^{er} septembre 1935 dans le Service du Dr LÉVY-VALENSI, à l'Hôtel-Dieu.

Elle présente alors des troubles digestifs importants en rapport avec une azotémie élevée, atteignant 3 gr. 25. L'examen complet de la malade permet de rattacher cette azotémie à une néphrite chronique, évoluant d'ailleurs sans œdèmes ni hypertension.

Une cure de rechloruration abaisse progressivement l'azotémie au taux de 1 gr. 50 (23 septembre) ; désormais l'urée sanguine se maintient aux environs de ce niveau.

Le 23 octobre, sur les conseils du Professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON, assistant du Service, nous proposons de soumettre cette malade à l'opothérapie hépatique (dose équivalant à 60 gr. de foie frais *pro die*) et au sérum glucosé hypertonique en injections intraveineuses (10 cmc.).

	23 octobre	4 novembre
Urée	1,43	1,95
N. polypeptidique.....	0,086	0,040
Cholestérol.....	1,75	1,80
Sucre libre.....	0,98	0,89
Sucre protéidique.....		1,38

Peu après la malade quitte l'hôpital et l'évolution ne peut être suivie.

L'action du traitement sur la diurèse, déjà satisfaisante (1.500 environ), est nulle ; l'état général est amélioré, en particulier les troubles dyspeptiques résiduels s'amendent. Cependant l'urée sanguine s'est élevée. Mais la diminution de la polypeptidémie explique l'amélioration de l'état général. La diminution légère de la glycémie, malgré les injections glucosées, traduit peut-être une meilleure utilisation des glucides par le foie. La cholestérolémie est normale et ne se modifie guère sous l'influence du traitement ; la protéido-glycémie est élevée : ce sont là deux points qui, indépendamment des antécédents de la malade et de l'imperméabilité rénale, doivent faire envisager l'avenir avec les plus grandes réserves.

Ce balancement entre l'élévation de l'urée et l'abaissement de la polypeptidémie, coïncidant avec une amélioration subjective, nous paraît constituer le test d'un meilleur fonctionnement des mécanismes antitoxiques dans les cas d'imperméabilité rénale définitive.

Il en était de même chez un malade atteint de néphrite urémigène, dont l'observation a été publiée par PUECH et CRISTOL. Au cours de l'évolution de la maladie une rémission clinique se produisit, dont la traduction humorale fut l'élévation de l'urée sanguine, coïncidant avec une diminution de la polypeptidémie.

	Urée	Polypeptides
13 janvier 1928	2,07	0,068
25 janvier 1928	2,60	0,032

C'est une amélioration analogue que nous avons notée dans l'observation suivante :

OBSERVATION XVII

M. Leg..., 39 ans, livreur charbonnier, est admis le 9 octobre 1937 dans le Service du Professeur Maurice VILLARET à Broussais, à la suite de deux hématomes, dans un état de confusion mentale et d'agitation tel que tout interrogatoire est impossible.

Par l'examen du malade et les déclarations de sa famille on peut rassembler les éléments d'un syndrome hépatorénal qui évoque immédiatement la spirochétose ictéro-hémorragique.

Ce malade, grand buveur et client assidu des piscines de son quartier, fut pris subitement, le 7 octobre 1937, d'un malaise intense, accompagné de rachialgie, de courbatures extrêmement violentes dans les membres inférieurs, de frissons. Dans la soirée, à deux reprises, il vomit du sang pur.

Le 9 octobre, à son entrée dans le Service, on est frappé par l'association de troubles nerveux et d'un syndrome hémorragique à une atteinte hépato-rénale, marquée par la teinte subictérique des téguments et une anurie complète.

Les troubles nerveux présentent un caractère véritablement ataxo-adynamique par la succession de crises d'agitation et de périodes de dépression profonde confinant au coma. Cependant on ne peut mettre en évidence aucun signe clinique de réaction méningée.

Le syndrome hémorragique est marqué par un purpura particulièrement abondant, à la fois pétéchiol et ecchymotique, prédominant aux membres inférieurs et par la répétition des hématomes. L'examen de la coagulabilité du sang révèle des troubles profonds :

Temps de saignement : 4 minutes, 30 secondes.

Temps de coagulation : au bout d'une demi-heure, le sang n'est pas coagulé, les hématies se sont sédimentées, le plasma reste fluide.

Signe du lacet négatif.

Nuération des plaquettes : 160.000 par mmc.

L'anurie est complète depuis le début de la maladie. A l'entrée du malade à l'hôpital un sondage ramène 100 gr. d'urines foncées, rougeâtres, fortement albumineuses. L'urée

sanguine atteint 2 gr. 80 et s'accompagne de myosis et d'hypothermie (36°8).

La teinte subictérique des téguments, la présence de sels et de pigments biliaires dans les urines, l'existence d'une hépatomégalie modérée mais douloureuse complètent les éléments du syndrome hépato-rénal.

L'impression de *gravité immédiate*, donnée par l'importance du syndrome nerveux et du syndrome hémorragique est encore soulignée par la sécheresse de la langue, l'aspect fuligineux des lèvres, la dyspnée très vive du malade. L'examen des poumons met en évidence, d'une part un syndrome pseudo-pleurétique de la base gauche (une ponction exploratrice reste négative) et d'autre part un foyer congestif dans l'aisselle droite. Le cœur est régulier, le pouls bien frappé à 90. T. A. : 15-10.

Dès le premier jour le traitement institué comprend :

— *Extrait hépatique concentré* par voie intraveineuse ou intramusculaire (dose quotidienne équivalant à 120 gr. de foie frais) ;

— *Antiseptiques organiques* (dérivés du benzène-sulfamide) ;

— *Sérum glucosé* intrarectal ou intramusculaire ;

— *Transfusions sanguines de 100 cmc.* le 13, 14 et 15 octobre.

Dans les jours suivants, du 10 au 14 octobre, l'ictère s'accroît et prend la teinte flamboyante caractéristique. Il détermine un prurit intense ; les lésions de grattage sont saignantes. L'anurie persiste : chaque jour le sondage retire à peine 250 cmc. d'urines foncées ; l'azotémie atteint 3 gr. 80 le 14 octobre ; la température reste basse ; la respiration prend le rythme de Cheyne-Stokes ; l'agitation fait place à une torpeur profonde sub-comateuse.

A ce moment le diagnostic de spirochétose est confirmé par le sérodiagnostic (sérum prélevé le 12 octobre). Les réactions de Bordet-Wassermann, de Hecht, de Kahn sont négatives.

Le 15 octobre, survient une abondante *crise urinaire* de 3.500 gr. avec une concentration uréique de 12,5 ‰. L'état général s'améliore nettement : le malade reprend conscience, la dyspnée disparaît ; la langue redevient humide. Les mani-

festations hémorragiques semblent terminées ; l'ictère reste intense ; cependant l'azotémie s'est élevée et atteint 4,30 ; la polypeptidémie par contre est normale : 0,039.

Du 15 au 19 octobre l'état général s'améliore de jour en jour. Les manifestations hémorragiques ont complètement cessé ; l'ictère commence à régresser ; les urines restent abondantes (3.500 à 2.500 gr.) ; l'azotémie régresse : 3,50 puis 2,15. La température se maintient aux environs de 37°.

Du 19 au 23 octobre apparaît la *rechute fébrile*, marquée par une onde fébrile, atteignant 38°4, coïncidant avec un fléchissement de la diurèse à 1 litre environ. Cependant l'amélioration de l'état général, la régression de l'ictère et de l'azotémie se poursuivent.

A partir du 23 octobre, après un lysis rapide, l'apyrexie se rétablit ; la diurèse reprend son abondance antérieure. Le 26 octobre l'urée sanguine est de 0,85.

Le malade quitte l'hôpital avec toutes les apparences de la guérison.

Le tableau ci-joint fournit le détail des examens humoraux pratiqués chez ce malade. On peut y noter l'élévation de la glycémie protéidique au début de la maladie et son retour à la valeur normale à la convalescence. On peut y souligner l'hypercholestérolémie observée le 19 octobre.

Mais le point le plus saisissant est le taux absolument normal de la polypeptidémie, observé quatre jours après le début du traitement par l'opothérapie hépatique.

	Urée	Poly-peptides	Sucre libre	Sucre protéidique	Cholestérol	Chlore globulaire	Chlore plasmatique
11 octobre	2,80	—	—	—	—	—	—
13 —	—	—	0,78	3,73	—	1,60	4,50
14 —	3,80	0,039	—	—	—	—	—
15 —	4,30	—	—	—	—	—	—
16 —	3,50	—	—	—	—	—	—
19 —	2,15	—	—	—	3	1,60	4,25
22 —	1	0,054	—	—	—	—	—
26 —	0,85	0,045	1,12	1,27	1,50	—	—
1 ^{er} novembre	0,68	—	—	—	—	—	—
11 —	0,60	0,38	—	—	1,55	—	—

11 octobre 1937 :

Globules rouges	4.160.000
Globules blancs	17.500
Neutrophiles	75 %
Eosinophiles	1
Basophiles	0
Lymphocytes	4
Moyens monos.	7
Grands monos.	4
Myélocytes neutrophiles	1
Cellules de Turck	8

Nous pensons que l'évolution inespérée vers la guérison chez ce malade, qui était arrivé à l'hôpital dans un état d'ictère grave, est en grande partie due à l'opothérapie à doses massives associée aux transfusions sanguines.

Il est en effet remarquable que, lorsque le malade est entré à l'hôpital, il ne présentait pas seulement une anurie complète, mais également un état d'insuffisance hépatique grave marqué par les troubles nerveux et le syndrome hémorragique.

Or l'opothérapie hépatique semble avoir complètement fait disparaître cette insuffisance hépatique puisque la poly-peptidémie, dès le 14 octobre, et malgré une élévation considérable de l'urée sanguine, est restée constamment normale.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

D'une enquête générale, il ressort que *les mécanismes antitoxiques existent réellement au cours des azotémies*, ainsi que l'avaient pressenti de nombreux cliniciens et physiologistes.

Nous en avons envisagé deux aspects importants :

- *l'élimination des déchets azotés par l'émonctoire gastro-intestinal*,
- *les mécanismes antitoxiques humoraux* dans lesquels le foie joue un rôle de premier plan.

Les sécrétions vicariantes du tube digestif contribuent à l'élimination détournée de quantités importantes d'urée ; mais l'efficacité de celle-ci semble assez restreinte et son mécanisme physiologique paraît encore assez obscur.

A la période terminale des azotémies, l'abondance des vomissements et de la diarrhée témoigne d'une hyper-sécrétion de la muqueuse gastro-intestinale, ou mieux d'une simple transsudation à travers l'épithélium, à la faveur de la congestion extrême de la muqueuse. L'élimination uréique est faible, en regard de l'intensité de l'intoxication, et expose à des accidents redoutables dus à l'hypochlorémie et à la déshydratation.

Dans les azotémies bien tolérées par l'organisme, l'élimination des déchets azotés par le tube digestif peut être considérables en raison de l'hyper-sécrétion continue de la muqueuse et peut-être d'un faible pouvoir concentra-

teur des glandes digestives vis-à-vis de l'urée. Malheureusement la résorption intestinale exagérée diminue notablement l'efficacité de cette élimination détournée. On peut cependant y parer par la dérivation des sucs digestifs par le drainage duodénal.

Les mécanismes antitoxiques humoraux ne s'adressent pas à l'urée, corps relativement peu toxique, mais à d'autres corps azotés beaucoup plus nocifs dont le taux est augmenté au cours de l'urémie.

En effet, une désassimilation protéique exagérée donne lieu à la formation excessive d'amino-acides et de polypeptides, dont la transformation en urée nécessite la suractivité de la fonction uréogénique du foie.

D'autre part, à la faveur de l'augmentation de la perméabilité cellulaire déterminée par la diffusion tissulaire de l'urée, il existe une résorption exagérée de corps azotés toxiques d'origine intestinale, dont la neutralisation nécessite la suractivité de la fonction de conjugaison du foie.

En dernière analyse, les mécanismes antitoxiques humoraux se résolvent dans la suractivité de certaines fonctions physiologiques du foie.

Au reflet humoral et cytologique de la suractivité fonctionnelle du foie s'associe vraisemblablement un mécanisme de *bloquage circulatoire sus-hépatique*, qui semble d'ailleurs être le premier temps de toutes les activités antitoxiques du foie.

Cette suractivité des fonctions hépatiques entraîne une modification profonde du *métabolisme glucidique*. L'hyperglycémie, l'élévation de la glycémie protéidique, la diminution du glycogène hépatique et musculaire, observées dans les azotémies aiguës expérimentales, traduisent la mobilisation et l'utilisation des réserves glucidiques : glycogène et fractions glucidiques des molécules protéiques constitutives des tissus. Au cours des azotémies lentes un tel

bouleversement du métabolisme glucidique n'est pas apparent : en effet, la mobilisation et l'utilisation des réserves glucidiques sont compensées par un mécanisme inverse de synthèse aux dépens des hydrates de carbone d'origine alimentaire.

Une analyse plus profonde de ces mécanismes antitoxiques nous fait entrevoir à leur origine *un double mécanisme régulateur neuro-endocrinien*. D'une part, le tonus ortho-sympathique et certaines hormones anté-hypophysaires semblent favoriser la mobilisation et l'utilisation des réserves glycogéniques ; d'autre part, le tonus vagal et la suractivité cortico-surrénale paraissent assurer la reconstitution des réserves glucidiques.

La thérapeutique antitoxique des azotémies doit tenir compte de la complexité de ce mécanisme physiologique et associer à l'administration abondante de glucose l'opothérapie hépatique et dans certains cas l'opothérapie cortico-surrénale.

Vu : le Président de la thèse,
MAURICE VILLARET.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ABDERHALDEN. — *Arch. f. d. ges. Physiol. Berl.*, 1926, CCXII, p. 735.
2. ABRAMI, BERTRAND-FONTAINE (Mme), WALLICH, DIDIER-
HESSE et LAURENT (Mme). — Sur les causes d'erreur
imputables au chloralose dans les recherches sur le
métabolisme des glucides et des lipides du foie.
C. R. Soc. Biol., 1934, t. CXVI, p. 576.
3. AMOROSI (O.). — *Arch. ital. di. chir.*, 1931, 5 juillet.
4. ANSELMINO (K. J.) et HOFFMANN (Fr.). — Modifications
isolées du glycogène du foie et des corps cétoniques
du sang par l'hormone des échanges hydrocarbonés et
par l'hormone des échanges des graisses du lobe anté-
rieur de l'hypophyse. *Klinische Woch.*, 1934, t. XIII,
n° 29.
5. ANSELMINO (K. J.), HOFFMANN (Fr.) et RHODEN (E.). — Sur
l'influence antagoniste de l'action de l'hormone du
métabolisme des graisses et des hydrates de carbone
du lobe antérieur de l'hypophyse par l'hormone cortico-
surrénale. *Nounyn-Schmiedeberg Arch.*, 1936, t. CLXXXI,
p. 325.
6. — *Ber. Ges. Physiol.*, 1936, t. XCIV, n°s 7-8, p. 603.
7. ARNAUD. — Les hémorragies des capsules surrénales.
Arch. générales de Médecine, 1900.
8. ASANO (J.). — Action du Yakriton sur les néphrites mercu-
rielles. *Tohoku J. of Exp. Med.*, 1935, 30 avril, t. XXVII,
p. 99-108.
9. ASHE (B. J.) et BRUGER (M.). — Le cholestérol dans la né-
phrite. *The Americ. J. of medical Sc.*, 1933, t. CLXXXVI,
n° 5, p. 670-678.

10. AUBERTIN et AMBARD. — Lésions des capsules surrénales dans les néphrites avec hypertension. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1904, p. 119-121.
11. AUGUSTE (C.). — Taux des chlorures et des substances azotées dans le liquide duodénal des urémiques. *Bull. Soc. Chimie Biologique*, 1928, X, p. 386.
12. — Le tubage duodénal dans l'urémie. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1929, p. 1313.
13. — Le drainage duodénal dans le traitement de l'urémie. *Echo Médical du Nord*, 1936, 26 juillet, t. 6, n° 30, p. 119-128.
14. BADINAND (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, CXXV, p. 226.
15. BAUER. — *Medizinische Woch.*, 1936, t. XXXI, n° 12, p. 380.
16. BAYARD. — Action antitoxique expérimentale de l'extrait cortico-surrénal, par rapport aux dérivés de la malonylurée. *Soc. Thérapeutique*, 1937, 14 avril.
17. BAYLAC. — *Congrès International de Médecine*, Paris, 1900, p. 574.
18. BECHER (E.). — Recherches sur la pathogénie de l'urémie vraie. *Zentralblatt für inn. Mediz.*, 1925, t. XLVI, 17.
19. BECHER (E.) et KOCH. — *D. Arch. für. Klin. Mediz.*, 1925, t. CXLVIII, n°s 1-2.
20. BENETANO (G.), GAINA (C.) et OPRISIU (G.). — Influence de l'hypertrophie provoquée de la cortico-surrénale et de l'extrait cortical sur la résistance à certaines intoxications. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXX, p. 353.
21. BÉNARD (H.) et PANNIER (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, t. LXXXI, p. 626-630.
22. BERNARD (Cl.) et BARRESWILL. — Sur les voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins. *Arch. génér. de Médecine*, avril 1847, p. 449.
23. BERNARD (Et.), LAUDAT (M.) et GAUTHIERS-VILLARS (P.). — Etude anatomo-clinique et physiopathologique d'un cas de glomérulo-néphrite subaiguë mortelle chez une tuberculeuse. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1937, p. 161.
24. BERNARD (L.) et BIGART. — Etudes anatomo-pathologiques des capsules surrénales dans quelques intoxi-

- cations expérimentales. *J. de Physiologie et de Pathologie générale*, 1902, t. IV, p. 1014.
25. — Sur les réactions histologiques des surrénales à certaines influences pathogènes expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, p. 1219.
 26. — Réactions histologiques des surrénales au surmenage musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, p. 1400.
 27. — Suractivité fonctionnelle des glandes surrénales dans le saturnisme expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, t. LVI, p. 59.
 28. BERNARD (L.) et LAEDERICH (L.). — Le foie dans les affections des reins. *Presse Médicale*, 1908, p. 153-155.
 29. — Sur l'état clair des cellules hépatiques. *Presse Médicale*, 1908, p. 451.
 30. BIERRY (H.) et RATHERY (Fr.). — Introduction à la physiologie des sucres. *Paris*, 1935.
 31. BIERRY (H.), RATHERY (Fr.) et BORDET. — Les variations du sucre libre et du sucre protéidique dans le plasma au cours des néphrites chroniques. *Paris Médical*, t. XI, n° 33, p. 137, 1921. 13 août.
 32. — Azotémie et hyperprotéido-glycémie expérimentale. *C. R. Acad. des Sciences*, 1922, t. CLXXIV, p. 975.
 33. — Hyperprotéidoglycémie et néphrite. *Presse Médicale*, 1923, p. 841.
 34. BINET (L.). — Physiologie, Médecine et Chirurgie. *Paris*, 1937.
 35. — Le glutathion. *Presse Médicale*, 1928, p. 293.
 36. — Les effets de l'hyperthermie provoquée. *Presse Médicale*, 1933, p. 1987.
 37. — La fonction soufrée du foie. *I^{er} Congrès international de l'Insuffisance hépatique*. Vichy, 1937, septembre.
 38. BINET (L.), ARNAUDET et MARQUIS (Mlle). — La toxicité de l'urée. *Presse Médicale*, 1932, p. 709-710.
 39. BINET (L.) et LANXADE (Mlle J.). — Recherches sur la teneur des capsules surrénales en adrénaline chez le chien. *La Médecine*, 1936, n° 13, p. 693-697.
 40. BINET, LAUDAT (M.) et AUCLAIR (J.). — L'hyperthermie pro-

- voquée par les ondes courtes. *Presse Médicale*, 1934, p. 1918.
41. BINET (L.) et MAREK (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 11 juillet.
 42. — La thérapeutique sucrée dans l'intoxication par les champignons. *Presse Médicale*, 1936, p. 1417-1418.
 43. BINET (L.) et WELLER (G.). — Le taux du glutathion dans les tissus au cours de la spirochètose expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 9 janvier.
 44. BINET (L.), WELLER (G.) et GOUDARD (H.). — Le taux du glutathion dans le foie altéré. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, p. 1141.
 45. BIRON. — Le test de la glycémie provoquée dans les affections viscérales. *Thèse Paris*, 1936.
 46. BORDET (F.). — Les variations du sucre libre et du sucre protéidique du plasma au cours des néphrites. *Thèse*, Paris, 1922.
 47. BOUCKAERT, NAYER (de) et OOSTVELOOT (Van). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 91.
 48. BRAUNECK. — Ausscheidung von ammoniac inn Kote. *Würzburger Med. Klin.*, 1886, p. 221.
 49. BRITTON et SILVETTE. — *American J. of Physiol.*, 1932, C.
 50. BRODIN (P.). — L'azote résiduel dans les néphrites. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 902.
 51. BROUSTET (P.), TRAISSAC (F. J.) et SARIC (R.). — Hyperazotémie terminale au cours d'une maladie d'Addison. *Gaz. hebd. des Sciences Médic. de Bordeaux*, 1936, 30 août, n° 35, p. 550.
 52. BUDING (E.). — Sur la teneur en graisses et en phosphore lipoïdique du foie chez les cobayes atteints de fièvre jaune et de spirochètose ictéro-hémorragique. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 1152.
 53. BUDING (E.). — Recherches sur la dégénérescence graisseuse du foie. *Thèse*, Paris, 1936.
 54. BUSSI. — *Gaz. degli. Ospedal.*, 1900, 12 août.
 55. CARRIÈRE. — Le sang des hypertendus. Paris, 1934.
 56. CARRIÈRE, HURIEZ, LEPPERRE et SENCE. — Propriétés physico-chimiques du sang des hypertendus. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1935, p. 1216-1220.

57. — Le sang des hypertendus. *Arch. des Mal. du Cœur et des Vaisseaux*, 1935, t. XXVIII, p. 449-475.
58. CARRIÈRE (G.), HURIEZ (Cl.) et SENCE (L.). — Les lipides du sérum des hypertendus. *Gaz. des hôpitaux*, 1936, 4 janvier, p. 21.
59. CARRIÈRE (G.), HURIEZ (Cl.), et WILLOQUET. — *Paris Médical*, 1934, 21 juillet, p. 61-67.
60. CASTAIGNE (J.). — Manuel des maladies des reins. *Traité Debove, Achard, Castaigne*. Paris, 1906.
61. CASTAIGNE (J.). — Les classifications des néphrites depuis la fin du siècle dernier. *Journal Médical français*, 1937, t. XXVI, n° 6, p. 179.
62. — Le syndrome hépato-rénal aigu. *Paris Médical*, 1937, p. 296.
63. CASTAIGNE (J.) et CHAUMERLIAC (J.). — La transfusion du sang dans le traitement des néphroses lipoidiques. *J. Médical français*, 1937, t. XXVI, n° 6, p. 203.
64. CAULAERT (Van), STAHL et HOFSTEIN. — Les vomissements dans les néphrites. *Presse Médicale*, 1932, p. 1270-1272.
65. CERF (L.) et PAULY (N.). — *Presse Médicale*, 1931, n° 78.
66. CERQUA. — La courbe amino-acidémique dans l'urémie expérimentale. *Minerva Medica*, 1933, t. XXIV, II, p. 802-809.
67. CHABANIER (H.), et CASTRO-GALHARDO (A. de). — Du rôle de l'azote non uréique du plasma dans la détermination des symptômes urémiques. *Presse Médicale*, 1920, p. 653.
68. CHABANIER (H.) et FATOU (E.). — Innocuité d'une forte azotémie provoquée par l'injection d'urée chez une grande néphrétique. *J. d'Urologie*, t. IX, p. 424.
69. CHABANIER (H.) et LOBO-ONELL. — Chlorémie et syndrome toxique post-opératoire. *Presse Médicale*, 1934, p. 250.
70. CHABANIER (H.), LOBO-ONELL et LELU (Mlle). — Sur le mécanisme des vomissements liés à la déchloruration. *Presse Médicale*, 1933, p. 1249-1251.
71. CHABROL (Et.). — *Soc. Hydrologie*, 1937, 1^{er} mars.
72. CHABROL (Et.). — Valeur séméiologique de la variation de la cholestérolémie. *J. Médical Français*, 1937, t. XXVI, n° 8, p. 281.

73. CHABROL (Et.), CHARONNAT et COTTET. — Recherches expérimentales sur l'élimination de l'urée et du chlore au cours de l'urémie. *Presse Médicale*, 1934, p. 412.
74. CHABROL (Et.), CHARONNAT, MAXIMIN et COTTET. — La sécrétion biliaire dans l'urémie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 464-466.
75. CHABROL (Et.) et PORIN (J.). — L'urémie cholériforme. *Presse Méd.*, 1933, p. 1872.
76. CHALIER (J.). — Injection intraveineuse de sérum glucosé dans la néphrite aiguë. *Lyon Médical*, 1923, CXXXII, p. 52-54.
77. CHARIELLO (A. G.). — Le comportement du sucre libre et combiné du sang dans l'urémie expérimentale. *Minerva Medica*, 1930, t. XXXI, n° 31.
78. CHAUFFARD (A.), LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). — Nouvelles recherches sur la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans les différents états pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, LXXVI, p. 529-532.
79. — Le cycle de la cholestérinémie dans l'organisme. *Ann. de Médecine*, 1920, t. VIII, n° 3, p. 144-172.
80. CHIRAY (H.) et BAUMANN. — L'intoxication d'origine intestinale. *Presse Médicale*, 1933, p. 1057-1061.
81. CHIRAY (H.) et MATTEI-SEMEDEI. — Les applications récentes du tubage duodénal en médecine interne. *Presse Médicale*, 1934, p. 1457.
82. CHOISY (R.) et PERROT (Mlle E.). — Néphrite mercurielle aiguë par ingestion de sublimé. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1930, p. 1789.
83. COLLIP (J. B.). — Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. *J. Médical français*, 1936, t. XXV, n° 10, p. 331-336.
84. CORDIER, BOULUD et COLRAT. — L'hypercholestérolémie dans les néphrites chroniques avec hypertension. *J. d'Urologie*, 1920, p. 81.
85. CORNIL (L.) et VAGUE (J.). — Les types anatomiques des hépato-néphrites aiguës. *Rev. des m. du foie*, 1935, p. 349.
86. — L'hépto-néphrite expérimentale à l'urane. *Paris Médical*, 1936, 25 juillet, p. 69-72.

87. DARRAPSEN et FLORIO. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 11 janvier.
88. DARRÉ. — De l'influence des [altérations du rein sur les glandes surrénales. *Thèse*, 1906.
89. DEBRÉ (R.), MARIE (J.) et JAMMET (M. L.). — Essai de pathogénie et de physiologie pathologique du nanisme rénal et des syndromes connexes. *Presse Médicale*, 1937, p. 972.
90. — La néphrite chronique atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance et déformation osseuse (nanisme rénal) et les syndromes connexes. *Presse médicale*, 1937, p. 919.
91. DEVAUCHELLE (A. J.). — Glycémie et hypertension au cours de la néphrite chronique. *Thèse*, Paris, 1920.
92. DIAZ, DIAZ-RUBIO et BANON. — *Archivos de Medicina Cir. et Esp.*, 1933, t. XXXVI, n° 48.
93. DOPTER et GOURAUD. — Les capsules surrénales dans l'urémie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, p. 251.
94. DOYON (M.) et KAREFF (N.). — Action de la pilocarpine sur le glycogène hépatique. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, t. LVI, p. 111 et 855.
95. DUVAL (P.), GATELLIER, ROUX (J. Ch.) et GOIFFON. — Le pronostic de la crise opératoire par l'examen des fonctions hépatiques. *Congrès international de l'Insuffisance hépatique*, Vichy 1937.
96. DUVAL (P.) et ROUX (J. Ch.). — L'hyperazotémie post-opératoire, élément possible de pronostic favorable. *Soc. nat. Chirurgie*, 1935, 20 novembre, p. 1244.
97. — L'hyperazotémie post-opératoire, élément possible du pronostic favorable. *Soc. Médicale des hôpitaux*, 1935, p. 1583.
98. ECK et DESBORDES (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVII, p. 615-618 et 1935, CXXVIII, p. 498-601.
99. FAUVERT (R.). — Le foie vasculaire. *Thèse*, Paris, 1935.
100. FIESSINGER (N.). — Hormones et diastases hépatiques. *Journées Médicales de Paris*, 1937, p. 655-663.
101. FIESSINGER (N.) et BIRON (A.). — Les courbes glycémiques comparées après injection intraveineuse de glucose hypertonique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXIX, p. 839.

102. FIESSINGER et GAJDOS. — La teneur en lipase du foie normal et du foie en dégénérescence graisseuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXX, p. 766.
103. FIESSINGER et LAUR (C. M.). — Contribution à l'étude de la variabilité réactionnelle des viscères. Les hépatites toxiques comparées par inhalation. *Presse Médicale*, 1936, p. 1797.
104. FIESSINGER (N.) et MORICARD (R.). — *Annales de Médecine*, 1934, n° 5.
105. FINKLESSTEIN. — *Arch. f. Verdammgskr.*, 1922, XXX.
106. FLANDIN (Ch.) et TZANCK (A.). — Action de la transfusion sanguine sur l'azotémie chronique avec anémie. *Soc. Médicale des hôpitaux*, 1925, p. 110.
107. FLEMING (C. M.). — Le cholestérol plasmatique dans les néphrites. *The Lancet*, 1931, CCXX, 5626.
108. FLORA (G. de). — Influence du cortex surrénal sur le métabolisme de l'acide lactique. *La riforma medica*, 1934, t. L, n° 4, p. 128-133.
109. FOLKE NORD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCIII, p. 1185.
110. — Etudes sur l'influence de quelques dérivés de l'albumine sur la régulation de la glycémie. *Acta medica Scandinavica*, 1926, 10 décembre, LXV, 1 et 2.
111. FRANCK (F.) et HALLION. — *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1896, t. VIII, p. 908 et 923; 1897, t. IX, p. 434 et 448.
112. FROMENT (A. P.). — Les hyperglycémies sans glycosurie. *Thèse*, Paris, 1925.
113. GALLIARD (J.). — De l'hyperplasie surrénale dans ses rapports avec l'hypertension, la néphrite chronique et l'athérome. *Thèse*, Paris, 1909.
114. — Insuffisance surrénale et azotémie. *Soc. Médicale des hôpitaux*, 1914, p. 272-276.
115. GAUJOUX (E.), RECORDIER (M.) et ANDRAC (M.). — Recherches expérimentales sur l'hypoglycémie provoquée par l'insuline avant et après néphrectomie. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXIX, p. 745.
116. — Influence de l'état du rein sur l'activité de l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 747.

117. GAUME. — Contribution à l'étude du foie brightique. *Thèse*, Paris, 1889.
118. GAVRILA (J.) et BERARIU. — La cholestérinémie dans les néphrites chroniques. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVIII, p. 415.
119. GENEVOIS (M.-L.). — Métabolisme cellulaire des substances glucidiques. *La Biologie Médicale*, 1935, t. XXX, n° 9, p. 459-506.
120. GILBERT et JOMIER. — Cellules hépatiques claires. *Presse Médicale*, 1908, p. 353.
121. — Les cellules hépatiques claires. *Presse Médicale*, 1909, p. 49-51.
122. GILBERT (A.) et VILLARET (M.). — Recherches sur la circulation du lobule hépatique. *Arch. de Méd. exp. et d'anatomie path.*, 1919, n° 4, p. 373-442.
123. — Quelques particularités sur la structure des veines sus-hépatiques, notamment chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, t. LXVII, p. 19-21.
124. — A propos de la circulation intra-hépatique. *Arch. de Méd. exp. et d'anatomie path.*, 1910, n° 5, p. 693-702.
125. GIROUD (A.) et LEBLOND (C.-P.). — Etude histochimique de la vitamine C dans la glande surrénale. *Arch. d'anatomie microscopique*, 1934, t. XXX, p. 105.
126. — Recherches sur l'acide ascorbique. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1936, t. XVIII, n° 1, p. 32.
127. GLASSNER (R.) et WITTGENSTEIN (N.). — Ein neuer Weg zur Funktionprüfung des gesunden und kranken Magens. *Klinik Woch.*, 1923, p. 1650.
128. GLATZEL. — *Mediz. Klinik.*, 1935, t. XIV, p. 1741.
129. GLATZEL et FREY. — *Zeit. f. d. g. exp. med.*, 1936, t. XCIII, p. 409.
130. GNOINSKI (H.). — Le taux du sucre sanguin chez les chiens néphrectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 942.
131. — *C. R. Soc. Biol.*, t. IIC, p. 785.
132. GONDARD (L.). — A propos des modifications sanguines consécutives à l'excision bilatérale des capsules surrénales. *Ann. de physiol.*, 1935, t. XI, p. 993.

133. GOSSET, BINET et WELLER. — Foie et glutathion. *C. R. Acad. des Sc.*, 1935.
134. GOUGET. — Des altérations hépatiques dues à l'imperméabilité rénale. *Presse Médicale*, 1902, p. 39.
135. — Athérome humain, athérome expérimental et capsules surrénales. *Presse Médicale*, 1907, p. 747.
136. GRAILLY (R. de). — L'insuffisance cellulaire du foie et ses indications thérapeutiques. *I^{er} Congrès international de l'insuffisance hépatique*, Vichy, 1937.
137. GRIGAUT (A.), BRICOUT (C.) et SCHNEIDER (J.). — Les variations sanguines de la cholestérine, de l'urée et de l'acide urique, sous l'influence de la cure hydro-minérale à Contréxeville. *Presse Médicale*, 1921, p. 434-436.
138. GRIGAUT, BRODIN et ROUZAUD. — Elévation du taux du glucose dans le sang au cours des néphrites aiguës et chroniques. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 53.
139. GRIGAUT et TROISIER. — L'hypercholestérimémie d'origine surrénale. *XIII^e Congrès fr. de Médecine*, Paris, 1912.
140. GRIGAUT et YOVANOVITCH. — L'équilibre lipidique du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, p. 1310.
141. HANOT. — Le gros foie dans la maladie de Bright. *Arch. générales de Médecine*, 1888, p. 714.
142. HARA (H.) et KOGA (A.). — Recherches sur la valeur thérapeutique du glucose. *Fukuoka acta medica*, 1936, t. XXIX, n° 6, p. 1-20.
143. HARTWICH et HESSEL. — *Klinische Woch.*, 1927, t. VI, n° 35, p. 1650.
144. HAZARD et VAILLE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXIII, p. 576.
145. HENES (E.). — Valeur pronostique de la cholestérimémie dans les néphrites chroniques. *Arch. of internat. médecine*, 1920, t. XXV, n° 4.
146. HENSCH (P.-S.) et ALDRICH (M.). — On concentration of urea in saliva, *The J. of american medic. assoc.*, 1922, t. LXXIX, n° 17, p. 1409-1412.
147. HERLANT (M.). Influence de l'urémie expérimentale sur l'hypophyse du rat, *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXIII, p. 538.

148. — Les adénomes de la corticale surrénale. *Soc. clinique des Hôp. de Bruxelles*, 1937, 8 mai.
149. HOCHFELD (H.-A.). — Influence de l'hormone de la cortico-surrénale sur le contenu en glycogène du foie. *Biochem. Zeitsch.*, 1933, CCLXXXII, p. 392-398.
150. HORN (Z.). — L'effet des préparations de l'acide barbiturique sur la glycémie. *Orvosi Hetilap.*, 1936, 20 juin, t. LXXX, n^{os} 582-583.
151. HOUSSAY (B.-A.) et BIASOTTI (A.). — Les régulations métaboliques par les hormones hypophysaires. *Les régulations hormonales, Journées médicales de Paris*, 1937.
152. JAFFÉ (R.-H.) et LAIG (D.-R.). — Altérations du tube digestif dans l'urémie. Etude anatomo-pathologique. *Arch. of Internal medicine*, 1934, 6 juin, t. LIII, p. 851-964.
153. JAVAL. — Un cas d'azotémie foudroyante. *Paris Médical*, 1914, p. 174.
154. JOELSON et SCHURR. — Rapports des surrénales avec le métabolisme de la cholestérine, *Arch. of. Int. Med.*, 1924, t. XXXIV, p. 841-866.
155. JOSUÉ. — Capsules surrénales, hypertension artérielle, athérome. *Soc. Médicale des Hôp.*, 1904, p. 139-141.
156. JULLIEN (L.). — L'auto-hémo-protidolyse chez l'homme normal et chez le néphrétique. *Thèse*, Montpellier, 1935.
157. JUSTIN-BESANÇON (L.). — Les fonctions internes du rein, Paris, 1930.
158. KASANO TASHIRO. — *The Tohoku J. of. Exp. Med.*, 1926, 30 juin, t. VII, p. 3 et 4.
159. KAUFFMANN et LEHMANN. — *Zentralblatt Path.*, 1926, t. XXXVII, p. 145.
160. — *Virchow Arch.*, 1930, t. CCLX, p. 493.
161. KATZNELBOGEN (S.) et ABRAMSON (E.). — Les variations du taux de la glycémie consécutives aux injections intra-veineuses ou intracardiaques d'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, p. 240.
162. KENKOO TANIGUCHI. — *Japanese Journ. of. medical Sciences*, 1934, déc. 23-31. Tokio.
163. KONTCHALOWSKY (M.-P.). — Sur la pathogénie des gastrites. *Presse Médicale*, 1936, p. 249.

164. LABBÉ (M.). — De l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté. *Arch. mal. app. digestif et de la nutrition*, 1934, t. XXIV, p. 5-8.
165. LABBÉ (M.), BOULIN, JUSTIN-BESANÇON et GOUYEN. — Néphrite chez un tuberculeux et néphrose lipoïdique. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1930, p. 751.
166. LABBÉ (M.), BOULIN et ESCALIER. — L'épreuve de l'hypoglycémie insulinique chez les hypertendus. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 1188.
167. LABBÉ (M.), BOULIN (R.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et GOUYEN. — Sur les effets de l'opothérapie hépatique dans une anémie grave post-hémorragique chez une azotémique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1929, p. 232-234.
168. LABBÉ (M.), NEPVEUX (F.) et HIERNAUX (A.). — Le rapport azotémique dans les néphrites et dans les affections hépatiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, IC, p. 1493-1495.
169. LAEDERICH (L.). — Des modifications du foie consécutives aux altérations rénales. *Thèse*, Paris, 1907.
170. LAMBRET (O.). — A propos des troubles humoraux post-opératoires. *Soc. Nat. Chir.*, 1933, 22 nov., p. 1417.
171. LAMBRET (O.) et DRIESSÈNS (J.). — Troubles humoraux post-opératoires. *Bull. Acad. de Chirurgie*, 1936, p. 523.
172. LANCEREUX. — *Dictionnaire encyclopédique*, 1874, Art. Reins et capsules surrénales, p. 155.
173. LANDAU, ASTANAZY et GLASS. — Les rapports entre la fonction sécrétoire de l'estomac et les équilibres chloré et acido-basique de l'organisme. *Arch. mal. app. digestif*, 1930, t. XX, p. 907-935.
173. LANDSBERG (M.). — Emploi préventif des préparations injectables du foie. *Wiener Klin. Woch.*, 1936, n° 3, p. 77.
175. LARGET (M.) et LAMARE (J.-P.), LECOQ (R.) et DUPONT. — Action conjuguée de la chloruration et de l'extrait cortico-surrénal dans le traitement d'une néphrite aiguë. *Bull. Soc. Franç. d'Urologie*, 1936, juillet, p. 262-267.
176. LAROCHE (G.) et GRIGAUT. — Nos connaissances actuelles sur la cholestérolémie et sa signification clinique. *Soc. Hydrologie*, 1937, 1^{er} mars, p. 63.

177. — Signification de la cholestérolémie. *Journ. Médical français*, 1937, t. XXVI, p. 257.
178. LAROCHE (G.), GRIGAUT et COSTE. — Les variations du rapport des esters du cholestérol au cholestérol total en pathologie. *Presse Médicale*, 1934, 12 septembre, n° 73, p. 1417.
179. LASKOWNISKI. — De l'augmentation du taux de la cholestérine dans le sang sous l'influence des agents divers et son rapport avec les défenses de l'organisme. *Polska Gazeta Lekarska*, 1925, 13 décembre, IV, 50.
180. LEMAIRE. — Thèse, Paris, 1928.
181. LEMIERRE (A.). — Formes cliniques de l'azotémie dans les néphrites. *La Pratique médicale française*, 1921, n° 1, p. 539.
182. — L'urémie gastro-intestinale. *La Médecine*, 1922, p. 467.
183. LEMIERRE (A.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Thérapeutique hydroclimatologique des maladies des reins et des voies urinaires. Paris, 1934.
184. LERICHE. — La maladie post-opératoire. *Lyon-Chirurgical*, 1934, t. XXXI, p. 627-636.
185. LETULLE (M.). — *Société anatomique*, 1889, p. 264.
186. LÉVY (M.). — A propos des poussées d'hyperglycémie post-opératoire. *Soc. Gastro-Entérologie*, Paris, 1935, 8 juillet.
187. LIAN (C.) et HEIMANN (Mlle V.). — La méthode de Whipple dans les anémies avec azotémie. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1929, p. 93-99.
188. LOEPER (M.), BIOY, PERRAULT et VARAY. — Œdèmes et imidazols. *Presse Médicale*, 1935, 1^{er} mai, p. 697-699.
189. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et LESURE (A.). — Le pouvoir cholestérolitique du sérum humain normal et pathologique. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCVIII, p. 101-105.
190. LOEPER (M.), LEMAIRE et TONNET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. IC, p. 19 et 20.
191. LOEPER (M.), LESURE et COTTET. — Recherches sur la teneur en acide ascorbique du foie au cours des hépatites. Elimination comparée de l'acide ascorbique par les glandes hépatique et rénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 23 mai.

192. LOEPER, PERRAULT et LESURE. — Rétention des imidazols dans les affections cardio-rénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CCXVII, p. 433-435.
193. LOEPER (M.), SOULIÉ et MERKLEN. — Hypercrinémie et rétention rénale. *Presse Médicale*, 1933, t. XLI, p. 153-155.
194. LOISELEUR. — Modifications de la glycémie au cours de l'azotémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 5 décembre, t. CXXIII, p. 946.
195. LONG (C. N. H.) and LUKENS (F. D. W.). — *American Jour. of Physiol.*, 1936, t. CXVI, p. 98.
196. LUNDGAARD (E.). — L'hyperglycémie par absorption de peptides. *Biochem. Journ.*, 1930, CLXVII, 417-461.
197. MARANON (G.). — Sur la pathogénie des accidents graves de l'insuffisance surrénale. *Presse Médicale*, 1929, p. 1021.
198. — Sur quelques problèmes de physiopathologie surrénale. *Presse Médicale*, 1937, p. 974.
199. MARANON (G.) et COLLAZO (S. A.). — Action de l'hormone cortico-surrénale sur le métabolisme de la cholestérine. *Rev. fr. Endocrin.*, 1935, n° 1, p. 1-24.
200. MARANON (G.), COLLAZO et RODATORRES. — *Anales de Medicina Interna*, 1934, septembre.
201. MARASSINI. — *Arch. Ital. de Biologie*, 1906, p. 73.
202. MARSHALL et DAVIS. — *Journal of Pharmacology*, 1916, t. VIII, p. 525-550.
203. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1914, t. XVIII, p. 53.
204. MARTIN et SCICLOUNOFF. — Action du sérum glucosé sur l'évolution de la néphrite uranique expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 752.
205. MAUPETIT. — Recherches sur les corps azotés non protéiques de la salive à l'état normal et pathologique. L'urée salivaire, son intérêt clinique. *Thèse*, Bordeaux, 1933.
206. MAUPETIT. — *Gaz. Hebd. Soc. Medic. Bordeaux*, 1933, 10 sept.
207. MAURIAC (P.). — Contribution à l'étude de la néphrite expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. IXC, p. 1733.

208. MAURIAC (P.), BROUSTET (P.) et DUBARRY. — Action de l'insuline sur les malades atteints de néphrite chronique. *Acad. de Med.*, 1932, t. CVIII, p. 1445-1451.
209. MAURIAC (P.), BROUSSET et TRAISSAC. — Action de l'insuline sur l'azotémie et la cholestérolémie des lapins atteints de néphrite de l'urane. *Acad. de Med.*, 1932, t. CVIII, p. 1443-1445.
210. MAURIAC (P.) et SERVANTIÉ (L.). — Production expérimentale d'hypercholestérolémie chez le lapin en état de néphrite chronique à l'urane. *C. R. Soc. Biol.* 1933, t. CXIV, p. 1105-1108.
211. MAYR (I. K.). — Recherches sur le pouvoir excréteur de la salive. *Klinische Woch.*, 1934, 8 septembre, t. XIII, n° 36, p. 1270-1272.
212. MÉNÉTRIER. — Note sur les rapports des adénomes des capsules surrénales avec la néphrite interstitielle atrophique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1904, p. 181-185.
213. MÉNÉTRIER et BLOCH. — Rein polykystique, hypertrophie cardiaque, hypertension vasculaire et hyperplasie surrénale. *Soc. Médicale des hôp.*, 1905, p. 508-509.
214. MERKLEN, FONCIN et ADNOT. — Néphrite azotémique ; confusion mentale, azotémique, urémie musculaire, excitabilité neuro-musculaire et acidose. *Soc. Med. Hôp.*, 1925, p. 813.
216. MIYAURA (N.). — Mechanism of hyperglycemia produced by injection of ammonium carbonate and of urea. *Sei-I-Kai Med. Journal (Abstr. Sect.)* 1936 fév., t. LV, p. 5 et 6.
216. MOREAS (A.) et CASIER (H.). — Hyperthermie par le dinitronaphtol sodique et teneur en glutathion du muscle, du foie et du sang chez le pigeon. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 577.
217. MOZER. — De l'influence de la surrénale sur le fonctionnement du rein. Syndrome azotémique addisonien. *Presse Médicale*, 1929, p. 156.
218. NASH et BENEDICT. — The site of ammonioformation and the role of vomiting in ammonia elimination. *J. of biological chemistry*, 1926, t. LXIX, p. 381-396.

219. NEUBAUER et PORGE. — Sur l'insuffisance surrénale dans l'empoisonnement par le phosphore. *Biochem. Zeit.*, 1910, p. 290-307.
220. NICAUD, LAUDAT (M.) et GERBEAUX (J.). — Spirochétose méningée avec subictère. *Soc. Méd. Hôpitaux.*, 1937, p. 959.
221. NITZESCU et BENETANÖ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 1005.
222. NOËL (R.). — Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des mammifères. *Thèse pour le doct. ès Sciences Nat.* Paris, 1922-1923.
223. NOËL (R.) et ROSIER (M.). — Application à l'étude des stades initiaux de la cirrhose de quelques données récentes, relatives à l'histophysiologie de la cellule et du lobule hépatique des mammifères. *Presse médicale*, 1924, p. 732.
224. NONNENBRUCH (W.). et WEISEV (J.). — L'azotémie non urémique et son traitement par l'urée et les extraits de foie. *Presse Médicale*, 1935, p. 1889-1892.
225. NOORDEN (Von) et RITTER. — Untersuch neber den Stoffwechsel Nierenkanker. *Zt. Klin. Med.* 1881, suppl.
226. OFFELEIN (F.). — Augmentation alimentaire de la glycémie dans les affections des reins et sa signification pour les échanges sucrés. *Klinische Woch*, 1936, 21 mars, t. XV, n° 1, p. 407-409.
227. OLMER (D.) et VAGUE (J.). — Etude clinique des hépatonéphrites aiguës. *Rev. des mal. du Foie*. 1935, p. 336.
228. PAFFENHOLZ et SCHURMEYER. — Variations radiologiques du volume du foie et de la rate sous l'influence des différentes modifications de la circulation. *Klin. Woch.* 1931, t. X, 7 nov. n° 45, p. 2076.
229. PARHON (C. I.). — Le foie et les glandes endocrines. *I^{er} Congrès international de l'insuffisance hépatique*. Vichy, septembre 1937.
230. PARROT. — Etude sur l'encéphalopathie méningée. *Arch. génér. de Médecine*, 1872, p. 257.
231. PEKELIS (E.). — Sopra alcuni provvedimenti terapeutica recentemente introdotti nella cura dell'uremia vera. *Rev. di. clin. med.*, 1932, XXXIII, p. 454-459.

232. PENDE (N.) et BUFANO (M.). — Syndromes hépatiques neurogènes et neuro-endocriniens. *I^{er} Congrès de l'Insuffisance hépatique*, Vichy, septembre 1937.
233. PERRIN (M.). — Thérapeutique hormonale des dysfonctions hépatiques. *Journées Médicales de Paris*, 1937, p. 664-670.
234. PHELIP. — Action de l'insuline et des extraits hépatiques sur l'azotémie des prostatiques cystostomisés. *Lyon Médical*, 1933, CLII, p. 477-479.
235. POPPER. — Les dispositifs constricteurs des veines du foie. *Berl. Klin. Woch.*, 1931, 14 nov., X, 46, p. 2129.
236. PORAK et CHABANIER. — Altération de la sécrétion rénale après ablation des glandes surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 18 juil., p. 440.
237. PUECH (A.). — Le problème de la pathogénie de l'urémie toxique du point de vue clinique. *Soc. Sc. médic.*, Montpellier, 1928, janvier.
238. — L'urémie toxique : pathogénie et physiopathologie. *Gaz. des hôp.*, 1928, n^{os} 4-6-8.
239. PUECH (A.) et CRISTOL (P.). — Valeur comparée de la R. A. et de la polypeptidémie dans le pronostic des néphrites urémigènes. *Presse Médicale*, 1929, p. 837.
240. PUECH (A.), CRISTOL (P.) et MONNIER (P.). — La polypeptidémie dans les néphrites avec azotémie. *Soc. Sc. médicales*, Montpellier, 1931, t. XIII, p. 411 et 933.
241. RASMUSSEN (A. T.). — Relations des cellules basophiles de l'hypophyse humaine avec la pression sanguine. *Endocrinology*, t. XX, n^o 5, p. 673-678.
242. RATHERY (F.). — *Discussion* in TEISSIER : Néphrites urémigènes. *I^{er} Congrès Soc. Internationale d'Urologie*, Paris, 5-7 juil. 1921.
243. — Le rôle du rein dans les états hyperglycémiques. *Nutrition*, t. I, n^o 1, p. 75-94.
244. — Recherches expérimentales sur le métabolisme des glucides. *Paris Médical*, 1933, 1^{er} juillet, t. LXXXIX, n^o 1, p. 11.
245. — Les troubles du métabolisme glucidique dans les néphrites. *Ann. de Médecine*, 1935, juin, t. XXXVIII, p. 18 à 31.

246. RATHERY (F.) et BINET (L.). — La teneur du sang en sucre libre et protéidique au cours de l'occlusion intestinale. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, IC, p. 739-740.
247. RATHERY (F.) et BORDET. — Azote résiduel et néphrite azotémique grave. *Soc. Méd. Hôp.*, 1920, p. 1683.
248. RATHERY (F.) et BOUCHERON. — Injections intraveineuses de solutions hypertoniques de glucose chez les azotémiques. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1920, p. 61-63.
249. RATHERY (F.), GIBERT (S.) et LAURENT (Mlle). — Le glycogène du foie et du muscle chez le chien néphrectomisé. *Acad. des Sciences*, 1931, 193, p. 326.
250. RATHERY (F.), JEAN-HESSÉ et ROY. — Les troubles humoraux au cours de la maladie d'Addison. *Soc. Méd. Hôp.* 1935, p. 1614.
251. RATHERY (F.), de TRAVERSE (P.) et FARLEY (V.). — L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée chez les néphrétiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 25 mai, t. CXIX, p. 386.
252. RÉMOND (A.) et COLOMBIÈS (H.). — Le coefficient cholestérine - N résiduel dans l'azotémie. *Soc. Médicale des Hôp.*, 1926, p. 1174.
253. RIBOT (A.). — Recherches expérimentales sur le foie rénal. *Thèse*, Paris, 1909.
254. RICHET (Ch. Fils). — Etude clinique et expérimentale des entérites : les entérites par élimination toxique ou microbienne. *Thèse*, Paris, 1912.
255. RIVOIRE (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Paris, 1935.
256. ROBINEAU et LÉVY (M.). — On peut éviter les accidents post-opératoires accompagnés d'hyperazotémie et d'hypochlorémie. *Presse Médicale*, 1933, p. 1565.
257. ROCH (M.). — Rôle des sécrétions endocrines dans la pathogénie de l'hypertension artérielle. *Bruxelles Médical*, 1935, 22 et 29 septembre, t. XV, n° 47.
258. ROCH (M.), MARTIN (E.) et SCICLOUNOFF. — L'élimination du glucose par le rein. *Acta Medica Scandinavica*, 1936, 28 fév. t. LXXXVIII, n° 1, p. 1-31.
259. — Les injections intraveineuses de solutions glucosées hypertoniques. Leur action et leur emploi chez les brightiques hypertendus. *Ann. de Médecine*, 1936, t. 39, n° 3, p. 280-308.

260. ROGER (H.). — Action du foie sur les poisons. *Thèse*, Paris, 1887.
261. ROGER (H.). — Importance et signification de la glycogénie hépatique. *Presse Médicale*, 1922, p. 145.
262. ROGER (H.) et JUSTIN-BESANÇON. — In Justin-Besançon. Les fonctions internes du rein. *Thèse*, Paris, 1930.
263. ROHONI et LAX. — *Zt. f. Klinische Mediz*, 1922, 93.
264. ROSENFELD (G.). — *Arch. f. exp. Pathol.*, 1909, t. LV, p. 179.
265. SATO (T.). — Effets du yakriton sur la néphrite par sels d'urane. *The Tohoku J. of Exp. Med.*, 1933, t. XX, 5 et 6.
266. SCHERK. — *Klinische Woch.*, 1927, 17 décembre.
267. SCRIBA. — Cellules basophiles de l'hypophyse. *Virchow Arch. f. path. Anat.*, 1936, XCVII, p. 221-237.
268. SÉRANE. — L'hypercholestérolémie des néphrites en clinique hydrominérale. *Soc. Hydrologie*, 1937, 1^{er} mars, p. 159.
269. SÉRANE. — La cholestérolémie au cours des néphrites. *J. Médical français*, 1937, août, t. XXVI, n° 8, p. 274.
270. SICARD et HAGUENAU. — Dosage de l'urée sanguine chez les addisoniens. *Soc. Méd. Hôp.*, 1914, p. 902.
271. SIMICI (D.), VLADESCO (R.) et POPESCO (M.). — Recherches sur l'urée et l'ammoniaque des liquides gastriques à l'état normal et sur l'élimination de l'urée par l'estomac. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. CI, p. 199.
272. — Recherches sur l'urée et l'ammoniaque des liquides gastriques à l'état pathologique. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. CI, p. 202.
273. SIMICI, VLADESCO (R.), BIBESCO et POPESCO. — Recherches sur l'élimination de la créatinine par l'estomac à l'état normal et dans les néphrites. Leur importance pour le pronostic du syndrome urémique. *Arch. mal. app. digestif*, 1933, t. XXIII, n° 1, p. 88-97.
274. SISTO (P.). — Recherches sur la cholestérinémie dans les mal. des reins et des vaisseaux. *Giornale di clinica medica*, 1921, 10 avril, II, 6.
275. SOKOLOV. — *Vratchevoie Delo*, 1923, 5 août.

276. STREICHER (M. H.). — Experimental uremia ; uremic enteritis. *Arch. of internal Medicine*, 1928, décembre, t. XLII, p. 835-845.
277. SVIRBELY (J. L.) et KENDALL (E. C.). — Vitamine C et hormone corticale. *Jour. of Physiol.*, 1936, 1^{er} juin, t. CXVI, p. 187-193.
278. TALBERT (G. A.), FINKLE (G. R.) et KATSUKI (S. S.). — Simultaneous study of constituents of sweat, urine and blood, also gastric acidity and other manifestations resulting from sweating urea. *American Journ. of Physiology*, 1928, septembre.
279. TARGOWLA (R.). — L'épreuve de la glycémie morphinique dans l'insuffisance surrénale. *Presse Médicale*, 1930, p. 1077.
280. TEISSIER (J.). — Les néphrites urémigènes. *1^{er} Congrès de la Soc. internationale d'Urologie*. Paris, 1921, 5 et 7 juillet.
281. TIFFENEAU (M.). — Hormones surrénales. Les régulations hormonales. *Journées Médicales de Paris*, 1957, p. 467.
282. TIXIER (L.) et ECK (M.). — Les précipitations tissulaires du cholestérol. Mesure du pouvoir précipitant ou dissolvant du sérum sanguin. *Journal Médical français*, 1935, février, t. XXIV, n° 2, p. 42.
283. TIXIER (L.), SÈZE (Stanislas DE) et ECK (M.). — Thérapeutique des maladie par excès de cholestérol. *Soc. Hydrologie et Climatologie de Paris*, 1937, 1^{er} mars.
284. — Les tests biologiques au cours des maladies par excès de cholestérol. *J. Médical français*, 1937, 8 août, t. XXVI, p. 268.
285. TOUPET. — *Bulletin de la Soc. Anatomique*, 1887.
286. TROISIÈRE et GRIGAUT. — L'hypercholestérolémie d'origine surrénale. *Presse Médicale*, 1912, p. 1081.
287. VAGUE (J.). — Les hépato-néphrites aiguës. *Thèse Marseille*, 1935.
288. — Le syndrome biologique des hépato-néphrites aiguës. *La Science Médicale pratique*, 1935, 15 octobre, p. 469.
289. VALERIO (Americo). — L'urémie cholériforme. *Presse Médicale*, 1934, 30 juin, n° 52.
290. VAQUEZ. — Hyperépinéphrie de la néphrite chronique. *Soc. Méd. Hôp.*, 1904, p. 120.

291. VARAY. — Travaux récents sur la fonction antitoxique du foie. Le Yakriton. *Presse Médicale*, 1936, p. 2118-2120.
292. VIDAL (J.). — Etudes sur la variation de la glycémie au cours des néphrites ; les relations de l'hyperglycémie et de l'acidose rénale. *Thèse*, Montpellier, 1927.
293. VILLARET (M.). — L'opothérapie hépatique. Etat actuel de la question. *Rev. médico-chirurgicale des maladies du foie, du pancréas et de la rate*, 1933, mai-juin, t. VIII, n° 3, p. 161-178.
294. — L'intervention physiologique et pathologique du foie dans la diurèse. *Presse Médicale*, 1934, p. 529.
295. VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Quelques données pratiques nouvelles sur l'opothérapie hépatique. *La Médecine*, 1925, juillet, t. VI, n° 10, p. 806-812.
296. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et CACHERA (R.). — Régulation hormonale de la diurèse. Les régulations hormonales. *Journées Médicales de Paris*, 1937, p. 131.
297. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), CACHERA (R.) et FAUVERT (R.). — Les insuffisances circulatoires du foie. *1^{er} Congrès Intern. de l'insuffisance hépatique*, Vichy, 1937, sept.
298. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON et DESOILLE (M. et Mme H.). — Remarques cliniques sur l'opothérapie hépatique. *Ann. de Médecine*, 1933, juillet, t. XXIV, n° 2, p. 136-156.
299. — Etude clinique sur l'opothérapie hépatique en dehors des anémies. *J. Médical Français*, 1934, mai, t. XXIII, n° 5, p. 177-180.
300. VILLARET (M.), CHABROL (E.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et CHARONNAT (R.). — *XV^e Congrès Intern. d'Hydrologie*, 1936, 29 septembre, Belgrade, p. 407.
301. VLADESCO (R.), SIMICI (D.) et POPESCO (M.). — Une nouvelle fonction de l'estomac ; rôle de cet organe dans le métabolisme de l'urée. *C. R. Acad. des Sciences*, XCII, p. 308-310.
302. WAREMBOURG. — Les hyperglycémies. Paris, 1936.
303. WEILL (M. P.) et GUILLAUMIN (Ch. O.). — Hyperglycémie, hypercholestérolémie, augmentation des composés

- uriques globulaires et hypertension artérielle variable. *Ann. de Médecine*, 1926, t. XIX, n° 4, p. 416-422.
304. WEILL (P. E.) et LAMY. — Trois cas d'anémie chez des néphritiques chroniques azotémiques ; traitement par les transfusions sanguines. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1925, 1^{er} mai, p. 637.
305. WIDAL (F.) et BOIDIN. — Adénome des capsules surrénales, hypertension et athérome généralisé. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1905, p. 696-703.
306. WIDAL (F.), LEMIERRE (A.) et PASTEUR-VALLERY-RADOT. — Pathologie des reins. *Nouveau traité de Médecine*, Paris, 1929.
307. WIDAL (F.) et WEILL (A.). — Le prurit des brightiques. *Soc. Méd. Hôp.*, 1911, p. 164.
308. WIDAL (F.), WEILL (A.) et LAUDAT (M.). — La lipémie des brightiques. *La Semaine Médicale*, 1912, p. 529 et 943.
309. YOSHIDA (M.). — Studies on detoxicating hormon of the liver. *Tohoku J. of Exp. Med.*, 1934, t. XXIII, p. 386-393.
310. YOVANOVITCH (R.). — L'hypergenèse cholestérinique dans l'adénome surrénal. *Soc. Biol.*, 1924, t. XCI, p. 158.
311. ZIBALIS. — Valeur clinique de la chromoscopie gastrique. *Presse Médicale*, 1934, p. 1260.

